HISTOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS ANABOLER STEROIDE AUF DEN NORMALEN UND DENERVIERTEN SKELETMUSKEL DER MAUS

Dieter Erich Pongratz

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554023_0110

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

HISTOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS ANABOLER STEROIDE AUF DEN NORMALEN UND DENERVIERTEN SKELETMUSKEL DER MAUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Erich Pongratz
aus Göggingen bei Augsburg

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. F. MITTELBACH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 7.7.1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEM VERSTORBENEN VATER
HERRN DR. MED. RICHARD PONGRATZ
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 5

II. ANABOLE STEROIDE 6

Übersicht über Chemie und Pharmakologie 6

III. THERAPEUTISCHE ERFAHRUNGEN MIT ANABOLEN STEROIDEN BEI VERSCHIEDENEN MYOPATHIEN 10

IV. PROBLEMSTELLUNG 12

V. METHODIK 13

VI. ERGEBNISSE 15

a) Histologie 15

b) Histochemie 19

VII. DISKUSSION 36

VIII. ZUSAMMENFASSUNG 42

IX. LITERATURVERZEICHNIS 43

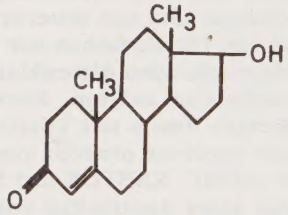
I. EINLEITUNG

Schon seit langem wurde eine direkte Beziehung zwischen der Muskelmasse des Körpers und der Wirkung der androgenen Hormone vermutet und durch mancherlei Beobachtungen gestützt. So kennt man die natürlichen Unterschiede in der Muskelentwicklung von Mann und Frau, und weiß insbesondere von der kümmerlichen Ausbildung der Muskulatur bei Eunuchen. Eine Untersuchungsreihe aus neuerer Zeit brachte das eindeutige Ergebnis (55), daß von 150 Eunuchen nur 16 % im Vergleich zu normalen Männern der entsprechenden Altersklasse eine gleichwertige Entwicklung der Skeletmuskulatur zeigten. Bereits 1895 wurde von SACCHI (119) ein neunjähriger Knabe mit Testiscarcinom beschrieben, bei dem im Rahmen einer pubertas praecox vor allem die mächtig entwickelte Skeletmuskulatur auffiel. KENYON und Mitarbeiter (77) brachten 1938 den Beweis, daß unter Applikation von Testosteronpropionat bei Kastraten eine wesentliche Stickstoffretention als Ausdruck für einen gesteigerten Eiweißaufbau zu verzeichnen war.
Diese Verhältnisse wurden auch tierexperimentell mannigfach untermauert. Eine Reihe von Arbeiten belegen die Kastrationsinvolution der Muskulatur bei verschiedenen Tierspezies (72, 90, 92, 110). Die Tatsache, daß androgene Hormone myotrop wirksam sind, konnte zum ersten Mal von HERSHBERGER und Mitarbeitern (57) mit 19-nor-Testosteron hinlänglich erwiesen werden. COSTA und Mitarbeiter (24) erbrachten weiterhin das eindrucksvolle Ergebnis, daß beim Meerschweinchen der Kastrationseffekt unter Testosteronpropionat aufgehoben wird. Dabei konnte gezeigt werden, daß der Einbau radioaktiv markierter Aminosäuren in die Muskelproteine beschleunigt war, also ein unmittelbar proteinanaboler Effekt zu verzeichnen ist.
An eine therapeutische Anwendung war allerdings so lange noch nicht zu denken, als die verwandten Substanzen primär androgen und nur wenig anabol wirksam waren. Das wurde erst möglich, als es gelungen war, Derivate herzustellen, die fast nur noch anabol wirkten, die sogenannten anabolen Hormone. Seitdem mehren sich auch die Veröffentlichungen über die therapeutische Anwendung anaboler Hormone bei den verschiedensten Myopathien.

II. DIE ANABOLEN STEROIDE

Übersicht über Chemie und Pharmakologie

Chemisch sind die anabolen Steroide Verbindungen, die als Kern die Cyclopentanoperhydrophenanthrenstruktur besitzen. Sie lassen sich allesamt vom Testosteron, dem von den LEYDIG'schen Zwischenzellen produzierten Hormon des Hodens, durch entsprechende Ringveränderungen und Substituierung ableiten.



TESTOSTERON
Androst-4-en-17β-ol-3-on

ABBILDUNG 1
Testosteron.

Pharmakologisch handelt es sich um Wirkstoffe, denen als wesentliche Aufgabe ein stimulierender Effekt auf die Zelleiweiß-Synthese zukommt.
Die natürlich vorkommenden, anabol wirksamen Steroide sind die männlichen Geschlechtshormone. Sie sind jedoch primär androgen wirksam, das heißt, sie haben einen lokal anabolen Effekt auf die Sexualorgane, demgegenüber die extragenitale Stimulierung der Eiweiß-Synthese in den Hintergrund tritt.
Es ist die Aufgabe der chemischen Forschung, in Zusammenarbeit mit der experimentellen Biologie Verbindungen zu finden, die vornehmlich allgemein anabol wirken und bei denen der androgene Effekt im Hintergrund steht, die also der klinischen Forderung nach weitgehender Dissoziierung der anabolen und androgenen Wirkungskomponente entsprechen. Das ist mit den natürlich vorkommenden Androgenen nicht zu erreichen. Das erste Steroid, bei dem eine genügend weite Dis-

Strukturformel	*Trivialname*	*Handelsname*
	Methyltestosteron	
	Testosteron-propionat	
	Methandriol	Notandron
	Methandienon, Methandrostenolon	Dianabol
	Chlortestosteron	Steranabol
	Methenolonacetat	Primobolan
	Methenolon-önanthat	Primobolan-Depot
	Nandrolon	Durabolin
	Nandrolondecanoat	Deca-Durabolin
	Noräthandrolon	Nilevar

TABELLE 1

Übersicht über die erwähnten anabolen Steroide.

soziierung gelang, war das 19-nor-Testosteron, von dem HERSHBERGER und Mitarbeiter (57) zeigen konnten, daß es nur gering androgen, aber stark myotrop wirksam ist. Heute besitzen wir eine Reihe anaboler Steroide, die in die klinische Therapie eingeführt sind und sich schon mannigfach bewährt haben. Die im folgenden erwähnten Anabolika sind mit Strukturformel, Trivialnamen und Handelsbezeichnung in Tabelle 1 aufgeführt.
Von den biologischen Wirkungen der anabolen Hormone steht die myotrope bei unserer Fragestellung im Vordergrund des Interesses. Deshalb soll auch hier im wesentlichen nur auf diese eingegangen werden.

Groß angelegte Versuche von KOCHAKIAN und Mitarbeitern (82, 83, 85, 86, 90, 91, 92) an Mäusen, Ratten, Hamster und Meerschweinchen brachten folgende Ergebnisse:
Kastration führt bei männlichen heranwachsenden Ratten und Meerschweinchen zu einer Verlangsamung der Gewichtszunahme, und zwar sind bei der Ratte vom Prozeß der Involution alle Skeletmuskeln in gleicher Weise betroffen (90), während beim Meerschweinchen bei einer detaillierten Untersuchung von 49 Muskeln festgestellt werden konnte, daß die Kopf- und Nackenmuskulatur, sowie der M. retractor penis besonders stark an Gewicht verlieren, während andere Muskeln weniger stark atrophieren (92).
Der Prozeß der Involution kann durch Anabolika aufgehalten werden (85, 91), aber nur mit sehr hohen Dosen gelingt es, das Muskelgewicht über die Norm zu steigern (82, 86). Auch histologisch ist nach Kastration eine Abnahme der Muskelfaserdicke und unter Androgensubstitution wieder eine deutliche Zunahme zu erkennen (83). In Berücksichtigung der Tatsache, daß die Perinealmuskulatur der kastrierten männlichen Ratte auf anabole Hormone besonders stark und rasch mit einer Gewichtszunahme reagiert (139), entwickelten EISENBERG und GORDAN (40) die sogenannte Levator-ani-Methode, einen biologischen Test für die myotrope Wirkung dieser Substanzen. Die in der Folgezeit noch weiter modifizierte Methode (57) gestattet einen gewissen Vergleich der einzelnen Anabolika, wobei als Standardsubstanz Testosteron-17 ß-propionat mit dem myotrop-androgenen Index 1 dient. Im Vergleich steht das Prostatagewicht als Ausdruck der androgenen Aktivität, und das Gewicht des M. levator ani als Index für die anabole Wirksamkeit. Je höher numerisch der myotrop-androgene Index ist, desto stärker ist die anabole Wirkung des betreffenden Hormons zu Ungunsten der androgenen.
Im folgenden seien die in der Literatur befindlichen Indices der beiden Hormone aufgeführt, deren Depot-Formen in dieser Arbeit verwendet wurden:

Steroid	myotrop-androgener Index	
Methenolonacetat	1,0	(142)
	24,4	(129)
	16,0	(74)
Nandrolon	2,4	(129)
	3,2	(142)

Von besonderer Bedeutung sind die tierexperimentellen Ergebnisse von DOWBEN (28, 29, 34) und BORGMAN (12), die an dystrophischen Mäusen (Stamm Bar Harbor 129) nachweisen konnten, daß sich ihre Überlebenszeit unter der Applikation verschiedener anaboler Steroide entscheidend verlängert. Während die normale Überlebenszeit dieser Tiere bei 17 Wochen liegt, erhöhte sie sich zum Beispiel unter der Verabreichung von dreimal wöchentlich 5 γ/g Noräthandrolon auf 35 Wochen (29). Aus diesen Tierexperimenten geht also ein deutlicher myotroper Effekt der anabolen Hormone hervor, der die Grundlage für therapeutische Überlegungen bildet.
Daneben zeigen die anabolen Steroide noch eine ganze Reihe anderer Stoffwechselwirkungen. Parallel mit der zum ersten Mal von KOCHAKIAN (88) genau beschriebenen Stickstoffretention geht in der Regel eine verminderte Ausscheidung von Kalium Phosphor, Calcium, Kreatinin und Wasser (95). Die Gesamteiweißkonzentration im Blut verhält sich bei den einzelnen anabolen Steroiden divergent (95). Die Kreatinausscheidung ist nur bei den 17-α-alkylierten Steroiden gesteigert, sonst vermindert (95). Und schließlich findet man die Steigerung verschiedener Enzyme unter anabolen Hormonen (22, 25, 51, 84, 89, 95, 97).

III. THERAPEUTISCHE ERFAHRUNGEN MIT ANABOLEN STEROIDEN BEI VERSCHIEDENEN MYOPATHIEN

Auf Grund der beschriebenen myotropen Wirkung der anabolen Steroide liegt es nahe, sie in der Therapie der verschiedenen Myopathien einzusetzen. Erfahrungen darüber liegen schon geraume Zeit vor, allerdings führten die ersten Versuche noch nicht zum Ziel, da die verwendeten Substanzen viel zu stark androgen und zu wenig anabol wirksam waren. (vgl. Therapieberichte von HOAGLAND und Mitarbeiter (63), sowie von PERLSTEIN und GUTTERMANN (113) mit Testosteronpropionat.) Erst seitdem wir hochwirksame anabole Hormone in Händen haben, finden sich in der Literatur auch Berichte über therapeutische Erfolge. Dazu seien einzelne Arbeiten angeführt:
Bei den idiopathischen, primären Muskelaffektionen steht die progressive Muskeldystrophie (ERB) im Vordergrund des Interesses. Die verschiedensten anabolen Steroide wurden hier mit sehr uneinheitlichem Erfolg angewandt. V.DIERMEN und Mitarbeiter (27) erzielten in 15 Fällen von progressiver Muskeldystrophie mit Methyltestosteron keinen nennenswerten Erfolg. BEKENY, KRAFT und LANG (8) berichten bei der Therapie mit Methandriol in 23 von 30 behandelten Fällen von sehr guten Ergebnissen. TASELAAR (134) wandte dasselbe Hormon bei 20 Patienten ebenfalls mit recht gutem Erfolg an. E.DE TONI (135), sowie MALIZIA und Mitarbeiter (98) therapierten mit Chlortestosteron gleichfalls mit erfreulichem Ergebnis. GAMSTORP (52) konnte bei progressiver Muskeldystrophie unter Methandienon keinen Effekt sehen. DOWBEN (30), sowie DOWBEN und MILLER (32) berichten wiederum von guten Erfolgen unter Methenolonacetat, beziehungsweise Methenolonönanthat in Kombination mit Digitoxin. Eine große Zahl von Untersuchern verwandten bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Nandrolon, beziehungsweise Nandrolondecanoat. Während WORM (146) bei einem Patienten unter dieser Therapie von einer völligen Heilung berichtet, fanden BEKENY und Mitarbeiter (9), PATEISKY und Mitarbeiter (111), sowie HANTSCHMANN und Mitarbeiter (56) Besserungen, während FRÖHLICH und Mitarbeiter (50), BARWICK und Mitarbeiter (5), sowie HUBER (65) von keinerlei Erfolg sprechen. DOWBEN und PERLSTEIN (33) konnten mit Noräthandrolon bei 30 Fällen ebenfalls Besserungen sehen. Während DOWBEN (31) nach nunmehr bereits jahrelanger Verlaufsbeobachtung unter anaboler Therapie nach wie vor von günstigen Erfahrungen berichtet, mehren sich in neuerer Zeit besonders kritische Berichte, die von der Therapie der progressiven Muskeldystrophie mit Anabolika im Hinblick auf immer wieder auftretende, unerwünschte Nebenwirkungen, wie Virilisierung, irreversible Stimmveränderungen, sowie unerwünschte Gewichtszunahmen, und auch auf bisweilen beobachtete Verschlechterungen des Muskelstatus abraten (7, 124).

Bei der myotonischen Dystrophie fanden weder KAESER (75), noch BARWICK und Mitarbeiter (5), sowie FRÖHLICH und Mitarbeiter (50) einen Erfolg mit anabolen Steroiden.
So scheint insgesamt der therapeutische Effekt bei den idiopathischen, primären Muskelaffektionen doch problematisch und seinem Wesen nach höchstens symptomatisch zu sein, indem das intakte Muskelparenchym zu einer Hypertrophie angeregt wird.
Wie steht es aber nun bei der durch Denervation bedingten Atrophie des Muskels? Hier handelt es sich ja um einen klar definierten pathogenetischen Prozeß, der zwar verschiedene ätiologische Ursachen haben kann, bei dem aber der pathophysiologische Mechanismus der Muskelatrophie stets der gleiche ist.
In der Gruppe der spinalen und neuralen Muskelatrophien wurden nur chronische Prozesse bislang in der Literatur mitgeteilt, die einer Therapie mit anabolen Hormonen zugeführt wurden. Es scheint auch dabei schon von vorne herein verständlich, daß eine Substanz, die ja nur in der Lage ist, den Muskel in seiner Masse zu erhalten, den krankhaften Prozeß an sich am Nerven und am Rückenmark nicht zu kompensieren vermag. Immerhin sind von einigen dieser Krankheiten Erfolge unter oben genannter Therapie mitgeteilt. Bei der Poliomyelitis konnten WHEDON und SHORR (143) mit Testosteronpropionat eine Besserung erzielen. Bei infantiler spinaler Muskelatrophie (M. WERDNIG-HOFFMANN) berichtet STUR (127, 128) von guten Erfolgen mit Nandrolon, beziehungsweise Nandrolondecanoat, während HUBER (65) mit demselben Anabolikum wenig Besserung sah. GAMSTORP (52) erzielte in drei Fällen von juveniler spinaler Muskelatrophie (M. KUGELBERG-WELANDER) mit Methandienon leichte Erfolge. HANTSCHMANN (56) vermochte von insgesamt 12 Patienten mit chronischen spinalen Denervationsprozessen unter Nandrolondecanoat vier zu bessern. Zwei verhielten sich während der Therapie unverändert, und bei sechs konnte die progrediente Verschlechterung nicht aufgehalten werden. In der Therapie der amyotrophischen Lateralsklerose mit Anabolika konnten weder FRÖHLICH und Mitarbeiter (50), noch GAMSTORP (52) Effekte erzielen.
Sicherlich muß man beim Vergleich der einzelnen Mitteilungen vorsichtig sein, weil das Krankengut recht uneinheitlich ist, und auch die Maßstäbe der Beurteilung verschieden sind. Auf alle Fälle aber sind gerade bei den spinalen und neuralen Atrophien Erfolge referiert, die hoffnungserweckend erscheinen.
Vermutlich handelt es sich in der Mehrzahl der therapieresistenten Fällen um chronische oder progredient verlaufende Prozesse, so daß die Therapie keinen wesentlichen Effekt haben konnte.

IV. PROBLEMSTELLUNG

Aus dem bisher Dargestellten ergibt sich mit Eindeutigkeit, daß anabole Hormone eine Wirkung auf den Skeletmuskel zeigen und daß ihre therapeutische Anwendung bei Myopathien gewisse Erfolge zeitigen kann. Welcher Art diese aber sind und welche Mechanismen ihnen zugrunde liegen, ist noch nicht hinreichend geklärt. So ist zum Beispiel aus den bislang vorhandenen chemischen und biochemischen Befunden, die im Rahmen einer Therapie der progressiven Muskeldystrophie mit anabolen Hormonen sowohl im Tierversuch (23, 24), als auch am Menschen (5, 30, 31, 32, 56, 100, 101) gewonnen wurden, noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob diese Substanzen spezifisch den Krankheitsprozeß zu beeinflussen imstande sind, oder ob sie nicht vielmehr nur symptomatisch zu wirken vermögen.
Auch morphologische Befunde über die Wirkung der Anabolika am Skeletmuskel liegen nur spärlich vor.
KOCHAKIAN (83) berichtet von der Abnahme des Muskelfaserquerschnittes nach Kastration von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen, und deren rückläufiger Veränderung unter Androgensubstitution. HETTINGER beschreibt die Zunahme der Muskelfaserquerschnitte an Hunden unter Testosteronapplikation (58), was, wie er in einer zweiten Arbeit zeigen konnte (59), das morphologische Korrelat für einen echten Kräftezuwachs um etwa 15 % darstellt.
Nicht untersucht wurde jedoch bisher der denervierte und somit der Atrophie anheimfallende Muskel unter anabolen Steroiden, sowohl für sich, als auch im Vergleich zum normalen und zum besonders belasteten und somit trainierten Muskel. Damit hat man aber im Tierexperiment die Möglichkeit eines echten Modellversuches für neurale und spinale Muskelaffektionen.

V. METHODIK +)

Als Versuchstiere fanden männliche Albinomäuse Verwendung. In vier Gruppen wurde der Einfluß anaboler Steroide sowohl auf den normalen, als auch auf den denervierten Muskel unter weiter unten noch näher zu beschreibenden Versuchsbedingungen untersucht. Da die neurale Atrophie durch Denervation eines Hinterbeines erreicht wurde, konnte am anderen Hinterbein gleichzeitig ein Trainingseffekt durch die besondere Belastung erzielt werden, wodurch weiterhin das Studium der Verhältnisse eines funktionell stark belasteten Muskels unter anabolen Hormonen ermöglicht wurde.
Im Einzelnen wurde folgender Weg eingeschlagen:

Versuch 1:

Bei der Hälfte der verwendeten männlichen Albinomäuse (Durchschnittsgewicht 30 g) wurde der N. ischiadicus des rechten Hinterbeines reseziert. Der Eingriff wurde unter Äthernarkose durchgeführt, der N. ischiadicus wurde durch Eingehen unterhalb der Glutaealmuskulatur aufgesucht, zweimal durchtrennt, so daß ein Stück von mindestens 0,5 cm entfernt werden konnte, um eine spätere Reinnervation möglichst zu vermeiden. Der Schnitt wurde anschließend vernäht.
Einzelne Tiere gingen während des Eingriffs, beziehungsweise während der nachfolgenden Versuchszeit infolge interkurrenter Infekte zugrunde, alle übrigen überstanden den Versuch gut. Bei allen entwickelte sich ein deutliches Nachziehen des rechten Hinterbeines.
Nun wurden die Mäuse in vier Gruppen aufgeteilt:
Gruppe 1 und 2: denervierte Mäuse
Gruppe 3 und 4: nicht denervierte Mäuse.
Die Mäuse der Gruppen 2 und 4 wurden zweimal wöchentlich mit Methenolonönanthat (1-Methyl-17 ß-hydroxy-5 α-androst-1-en-3-on-17 ß-önanthat) gespritzt. Sie bekamen jeweils 0,25 mg subcutan am Rücken injiziert. (= 0,25 ml einer mit sterilem Olivenöl 100-fach verdünnten Ampulle Methenolonönanthat, die 1 ml a 100 mg enthält.) Daraus ergibt sich eine Dosierung von nicht ganz 2,4 mg/kg/die.
Die Versuchsdauer betrug acht Wochen. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Tiere dekapitiert. Darauf wurden folgende Muskeln zur histologischen, beziehungsweise histochemischen Untersuchung entnommen:
M. gastrocnemius des rechten Hinterbeines
M. gastrocnemius des linken Hinterbeines
M. rectus femoris ventralis des rechten Hinterbeines
M. rectus femoris ventralis des linken Hinterbeines.
Bei der Entnahme wurde besonders darauf geachtet, daß das Material nicht durch Pinzettendruck oder -zug beschädigt wurde.

Versuch 2:

Wie in Versuch 1, wurde auch hier bei der Hälfte der männlichen Albinomäuse (Durchschnittsgewicht 30 g) der N. ischiadicus durchtrennt. Auch in diesem Versuch überstanden die meisten Tiere den operativen Eingriff, sowie die nachfolgende Versuchszeit gut. Die Gruppeneinteilung entsprach der im Versuch 1. Die Mäuse der Gruppen 2 und 4 wurden nun zweimal wöchentlich mit Nandrolondecanoat (19-nor-androst-4-en-17 ß-ol-3-on-17 ß-decanoat) gespritzt. Es wurden ihnen jeweils 0,25 mg der Substanz subcutan am Rücken injiziert. (= 0,5 ml einer mit sterilem Olivenöl 10-fach verdünnten Menge von 1 ccm Nandrolondecanoat, die 5 mg enthält.) Daraus ergibt sich die gleiche Dosierung, wie bei Versuch 1: etwa 2,4 mg/kg/die.
Die Versuchsdauer betrug ebenfalls acht Wochen.

+) Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Friedrich-Baur-Stiftung, München und der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Im Rahmen der weiteren histologischen Aufarbeitung wurden die entnommenen Muskeln im Anschluß an die Formalin-Fixierung nach der Methode von V. HIRSCH und BOELLAARD (62), modifiziert von ERBSLÖH (44), in Methacrylat eingebettet und zu 5 µ dicken Schnitten verarbeitet.
Als Routinefärbung wurde die VAN GIESON-Färbung verwandt.
Von jedem Muskel wurden mit dem Okularmikrometer an einem genau orthograd getroffenen Querschnitt in mehreren Präparaten jeweils 1 000 Muskelfasern ausgezählt, und die erhaltenen Werte auf 100 Fasern bezogen.
Ein Teil des in Versuch 1 und 2 angefallenen Materials wurde zur histochemischen Aufarbeitung jeweils sofort nach der Entnahme durch Eintauchen in flüssige Luft eingefroren und anschließend in der Tiefkühltruhe bei minus 20 Grad Celsius aufbewahrt.
An den im Kryostaten angefertigten Schnitten von 10 bis 20 µ Dicke wurden folgende enzymhistochemischen Untersuchungen durchgeführt:
1) Succinatdehydrogenase-Nachweis (SDH) nach NACHLASS und Mitarbeitern (105) mit Tetra-Nitro-BT als Indikator bei einer Inkubationszeit von 60 Minuten bei 37 Grad Celsius.
2) Cytochromoxydase (CCO) nach BURSTONE (18) mit einer Inkubationszeit von 120 Minuten bei Zimmertemperatur und Paraaminodiphenylamin als Substrat.
3) Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase (GAPDH) nach PETTE (114) mit Tetra-Nitro-BT als Indikator und einer Inkubationszeit von 10 Minuten bei Zimmertemperatur.
4) Phosphorylase (Ph) nach TAKEUCHI (133) mit 60 Minuten Inkubationszeit bei 37 Grad Celsius.
5) Adenosintriphosphatase (ATPase) mit der Calcium-Kobalt-Methode nach PADYKULA und HERMAN (109) bei einer Inkubationszeit von 30 Minuten bei 37 Grad Celsius.
6) Lactatdehydrogenase-Nachweis und Nachweis der Isozyme nach der Technik von BRODY und ENGEL (14) mit Tetra-Nitro-BT als Indikator und einer Inkubationszeit von 10 Minuten bei Zimmertemperatur.
Die selektive Darstellung der langsam und schnell wandernden Isozyme beruht auf der Möglichkeit, durch das Zusetzen von Natriumlactat im Überschuß zum Inkubationsmedium die schnellwandernden Isozyme zu unterdrücken und dadurch nur die langsam wandernden, kathodischen Isozyme (= LDH 5) zur Darstellung kommen zu lassen, und andererseits durch Zusetzen von Harnstoff analog die langsam wandernden zu unterdrücken und selektiv die schnell wandernden, anodischen Isozyme (= LDH 1) in Erscheinung treten zu lassen.
Die besten lokalisatorischen Effekte konnten wir in unserem Falle dabei mit folgenden Mengen erreichen: Zur Darstellung der LDH 5 wurden den 10 ml Standardinkubationsmedium 0,66 ml 10 M neutrales Natriumlactat, zur Darstellung der LDH 1 765 mg Harnstoff zugesetzt. Die somit erreichten Endkonzentrationen (Natriumlactat: 0,72 M; Harnstoff: 1,28 M) entsprechen der unteren Grenze des von BRODY angegebenen Konzentrationsspielraums.
7) Da GEORGE und VALLYATHAN (53) von einer Steigerung der Lipase-Aktivität im Muskel bei Inaktivitätsatrophie berichten, wurde versucht, histochemisch Lipase nachzuweisen, und zwar nach der verbesserten Methode von BOKDAWALA und GEORGE (11) mit Tween 85 als Substrat und einer Inkubationszeit von 16 Stunden bei 37 Grad Celsius.
Verschiedentlich wurde auch die ursprüngliche Methode von GOMORI (54) angewandt.

VI. ERGEBNISSE

Die histologische Untersuchung des denervierten Muskels zeigt eine gleichmäßige Atrophie der Muskelfasern. Die im normalen Muskel meist polygonal geformten Fasern haben sich abgerundet und erscheinen in ihrem Durchmesser erheblich verkleinert. Dieser Befund ist regelrecht einzuordnen in den aus einer Vielzahl von Einzeluntersuchungen zu rekonstruierenden, geradezu gesetzmäßig ablaufenden Vorgang der neurogenen Atrophie (4, 13, 17, 21, 61, 71, 78, 101, 104, 116, 118, 121, 131, 132, 136, 137, 145), der, kurz skizziert, folgendermaßen verläuft:

Eine Woche nach der Durchtrennung des Nerven kommt es zu einer Abrundung der subsarkolemmalen Kerne mit deutlichem Hervortreten der Nucleolen.

Nach zwei Wochen sind fast alle subsarkolemmalen Kerne aktiviert, was sich in Abrundung, Vergrößerung und Hyperchromie darstellt. Quer- und Längsstreifung sind gut erhalten. Die kleinen Gefäße sind stark blutgefüllt, die Wände zeigen sich leicht verdickt.

Nach einem Monat findet man eine deutliche Verminderung der Faserdurchmesser bei gut erhaltener Quer- und Längsstreifung. Die Zahl der Kerne erscheint vermehrt. Die Meinungen, ob es sich dabei um eine nur relative (132, 145), oder absolute (13, 21) Kernvermehrung handelt, divergieren, allerdings dürfte eher der ersteren Ansicht zuzustimmen sein.

Nach zwei Monaten, also zu dem in vorliegender Arbeit untersuchten Zeitpunkt, weisen die Fasern nur noch etwa die Hälfte ihres normalen Durchmessers auf, und der Unterschied zwischen den roten und weißen Fasern verschwindet (78). WECHSLER und HAGER (140, 141) haben dieses Stadium auch elektronenmikroskopisch untersucht und eine wesentliche Verschmälerung der Myofibrillen bei erhaltener Myomereneinteilung gefunden. Nach ihren Untersuchungen handelt es sich bei der Atrophie um einen geordneten Abbau der spezifischen, fibrillären Muskelproteine. Das Karyoplasma erscheint dabei weitgehend intakt, das endoplasmatische Reticulum etwas sterisch auseinandergezogen; die Mitochondrien zeigen Verkleinerung und Abrundung, aber bis ins Endstadium der Atrophie hinein noch weitgehend intakte Innenstrukturen.

Sicher belegt ist (101, 121, 131), daß dieses beschriebene Bild der neurogenen Atrophie mit dem der Inaktivitätsatrophie völlig identisch ist, was ebenfalls elektronenoptisch belegt werden konnte (140, 141). Somit handelt es sich bei der neurogenen Atrophie um nichts anderes, als eine "Atrophie bei neurogener Inaktivität infolge Unterbrechung des Nervenkabels" (102).

In einigen der im Rahmen vorliegender Arbeit untersuchten Präparate war das Bild der uniformen Atrophie durch gelegentliche hypertrophische Fasergruppen unterbrochen, ein Befund, der sicher durch eine Restinnervierung zu erklären ist. Degenerative Zeichen im Sinne einer "unspezifischen sekundären Myopathie" (102) waren mit Ausnahme der sogenannten "Target fibres" (histochemischer Teil Seite 23) nirgends zu finden, was auch bei einem total denervierten Muskel nicht zu erwarten steht.
Der denervierte Muskel unter der Applikation anaboler Hormone zeigte einen deutlichen Wiederanstieg der Faserdurchmesser. Um diesen Befund objektivieren zu können, wurde in den histologischen Präparaten der vier Versuchsgruppen mit Hilfe der Okularmikrometrie die Verteilung der Muskelfaserdurchmesser, bezogen auf jeweils 100 Fasern, ausgezählt. Der Auswertung liegen von jedem Muskel mehrere Präparate zugrunde. Die Zahlenwerte der verschiedenen Versuchsgruppen sind in Tabelle 2 (Seite 17) aufgeführt.
Deutlicher noch werden die Ergebnisse, insbesondere im Vergleich, bei der graphischen Darstellung. Dabei wurden auf der Ordinate die Faserzahl und auf der Abszisse der Faserdurchmesser aufgetragen.

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß sich die Verteilung der Muskelfaserdurchmesser jeweils in Form einer Binomialkurve darstellt (Abb. 2 und 3, S. 18, 20).
Das Maximum der Verteilung für den normalen Mäusemuskel liegt einheitlich in unserer Versuchsanordnung bei 40 µ, das für den denervierten und in achtwöchigem Verlauf deutlich atrophierten Muskel bei 24 µ. (Das stimmt in etwa mit den Befunden von BANKER und DENNY-BROWN (4) überein.) Unter der Gabe von anabolen Hormonen ist sowohl am normalen, als auch am denervierten Muskel ein deutlicher Anstieg des Verteilungsmaximums zu erkennen. Aus den Kurvenbildern der Abbildung 2 (Seite 18) geht hervor, daß am normalen Muskel unter dem Einfluß der Anabolika der Kurvenverlauf als solcher leicht nach rechts gerückt ist, vor allem aber, daß die Kurve breiter und niederer verläuft. Dabei verhalten sich beide geprüften Substanzen etwa gleichsinnig. Beim Methenolonönanthat ist der Effekt allerdings etwas ausgeprägter. Die Verteilungskurve des denervierten Muskels ohne anabole Hormone ist, wie bereits erwähnt, wesentlich nach links versetzt.
Unter dem Einfluß der anabolen Steroide kommt es auch hier zu einer Rechtsverlagerung, so daß diese Kurve etwa in der Mitte zwischen der des denervierten und des normalen Muskels liegt. Außerdem erscheint auch hier wieder unter dem Einfluß der Anabolika der Kurvenverlauf breiter. Vor allem beim Methenolonönanthat zeichnet sich dies sehr deutlich ab. Hier kommt es fast zu einer Plateaubildung.
In diesem Vergleich der Verteilungskurven kommt somit Folgendes zum Ausdruck:

	μ	GRUPPE 1: denervierter Muskel	GRUPPE 2: denervierter Muskel + anabole Hormone	GRUPPE 3: normaler Muskel	GRUPPE 4: normaler Muskel + anabole Hormone
VERSUCH 1:	16	2			
	20	16	2	1	
	24	21	6	3	2
	28	19	12	5	2
	32	16	19	10	8
	36	9	21	18	7
METHENOLON-ÖNANTHAT	40	10	20	34	17
	44	2	10	15	20
	48	3	6	8	20
	52	2	2	4	11
	56		1	1	7
	60		1	1	4
	64				1
	68				1
VERSUCH 2:	12	2			
	16				
	20	7	8		
	24	35	14	3	3
	28	29	20	5	6
	32	17	32	15	9
NANDROLON-DECANOAT	36	8	12	16	10
	40	2	12	40	27
	44		2	12	26
	48			7	12
	52			2	5
	56				1
	60				1

TABELLE 2:

Zahlenmäßige Verteilung der Muskelfaserdurchmesser (bezogen auf jeweils 100 Muskelfasern).

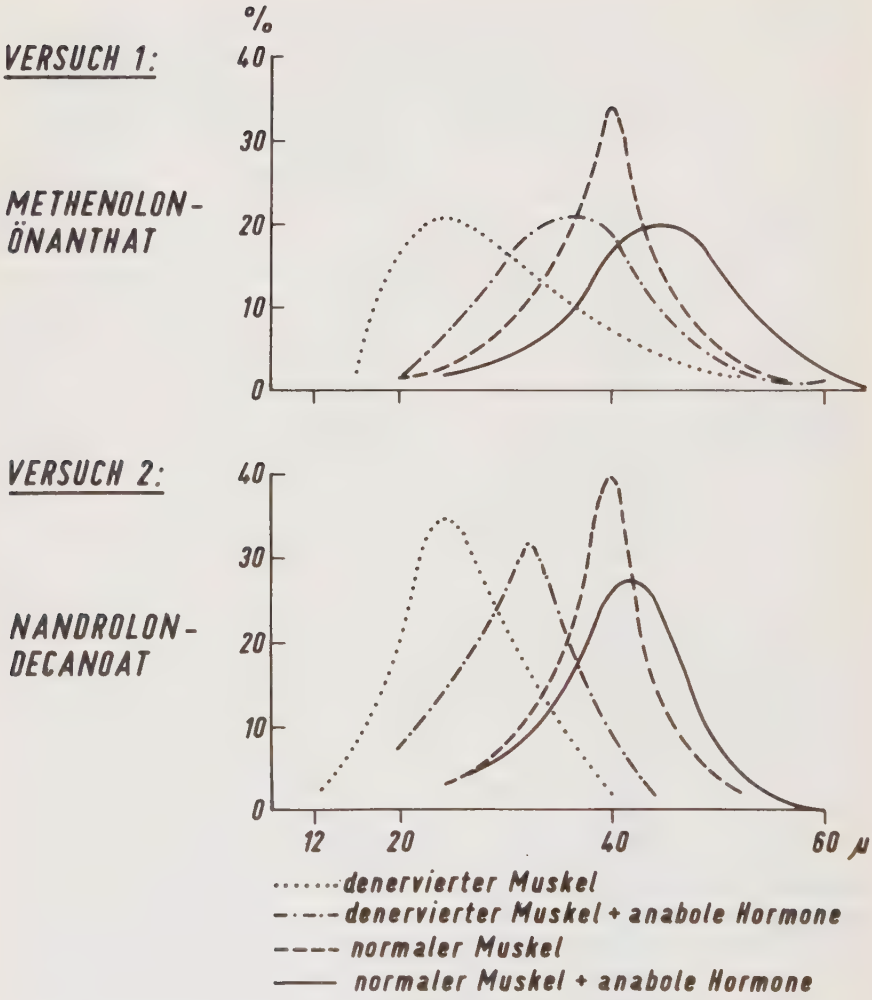


ABBILDUNG 2:

Graphische Darstellung der Verteilung der Muskelfaserdurchmesser des normalen und denervierten Muskels unter Methenolonänanthat, bzw. Nandrolondecanoat.

Der normale Muskel wird unter der Applikation dieser Pharmaka zu einer leichten Hypertrophie angeregt. Der Beweis dafür ist das Ansteigen der Verteilungsmaxima von 40 auf 46, beziehungsweise 42 µ. Insbesondere aber fällt der denervierte Muskel unter anaboler Therapie wesentlich weniger der Atrophie anheim, als ohne den Einsatz dieser Substanzen. Ausdruck dafür ist die Tatsache, daß die Verteilungsmaxima, die nach achtwöchiger Atrophie normalerweise bei 24 µ liegen, auf diese Weise mit 36, beziehungsweise 32 µ wieder deutlich den Verhältnissen am nicht denervierten Muskel (Verteilungsmaximum 40 µ) angenähert werden. Die bei der gewählten Versuchsanordnung unschwer anzustellenden Vergleiche zwischen dem normalen Muskel und den Muskeln des nicht denervierten Hinterbeines der einseitig ischiadicotomierten Tiere, also erhöht belasteten und somit auch besonders trainierten Muskeln, sowohl ohne anabole Hormone, als auch unter deren Einfluß, sind in Abbildung 3 (Seite 20) graphisch dargestellt. Der trainierte Muskel zeigt dabei als Ausdruck für die wesentliche Mehrarbeit, die er zu leisten hatte, eine deutliche Faserhypertrophie im Sinne einer kompensatorischen Anpassungshypertrophie. Bemerkenswert und interessant erscheint, daß sich die Faserverteilungskurve des trainierten Muskels mit der eines normalen, nicht wesentlich trainierten, aber unter dem Einfluß von Methenolonönanthat leicht hypertrophierten Muskels praktisch deckt, so daß man vom Histiogramm her die Wirkung der anabolen Hormone als Trainingseffekt deuten könnte.
Der besonders trainierte Muskel zeigt erwartungsgemäß unter Methenolonänanthat eine weitere Zunahme des Faserdurchmessers, wobei der etwas schmälere Kurvenverlauf offensichtlich auf eine ganz gleichmäßige Hypertrophie hinweist. Damit ist auch gleichzeitig gezeigt, daß die gleichgerichteten Effekte, die einerseits durch verstärktes Muskeltraining und andererseits durch die Anwendung anaboler Steroide erzielt werden können, bei gemeinsamem Einsatz sich zu addieren imstande sind.
Die histochemischen Reaktionen zeigen am normalen Skeletmuskel ein typisches Verhalten. Der im wesentlichen untersuchte Musculus gastrocnemius der Maus ist ein sogenannter gemischter Muskel, das heißt, er ist charakterisiert durch die Anwesenheit zweier verschiedener Fasertypen, die sich histochemisch deutlich differenzieren lassen. Diese Tatsache gilt allgemein für die gemischte Säugetier- und Vogelmuskulatur (37, 106, 108), während Kaltblüter, wie zum Beispiel der Goldfisch, diese Differenzierung vermissen lassen (37). Dementsprechend unterscheidet man am M. gastrocnemius folgende zwei Typen von Fasern:
Die Fasern vom Typ I sind dadurch gekennzeichnet, daß sie besonders reich an intramitochondrial lokalisierten, oxydativen Enzymen (SDH, CCO etc.) sind, während die cytoplasmatische Phosphorylase hier nur eine schwache Reaktion zeigt. Es handelt sich dabei in der Regel um die dünneren Fasern.

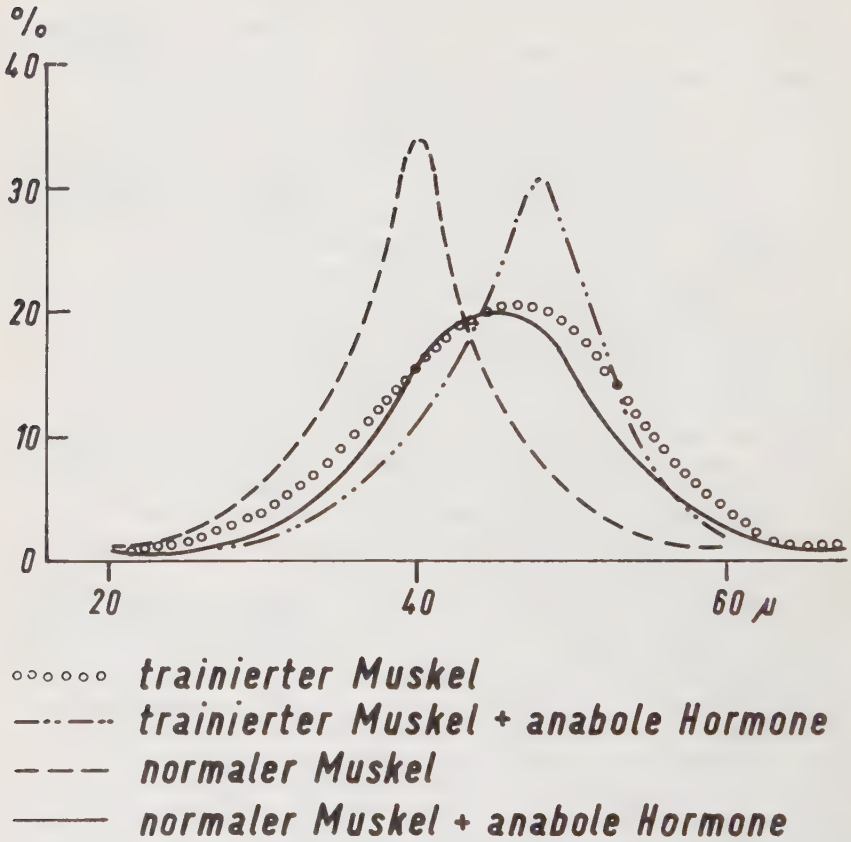


ABBILDUNG 3:

Graphische Darstellung der Verteilung der Muskelfaserdurchmesser des normalen und trainierten Muskels unter Methenolonönanthat.

Die Fasern vom Typ II sind die dickeren; histochemisch zeichnen sie sich durch eine schwache Reaktion der oxydativen und eine starke der glycolytischen Enzyme aus. Dieses Verhalten ist aus den Abbildungen 4 und 5 leicht zu ersehen. Es wurde zum ersten Mal von DUBOWITZ und PEARSE beschrieben (37, 38, 39).
Etwas andere Verhältnisse findet man am roten M. soleus, der in den histochemischen Reaktionen ein insgesamt stärkeres Ansprechen auf oxydative Enzyme und eine schwächere Reaktion der Phosphorylase, das heißt, eine geringere Unterschiedlichkeit der Fasertypen und somit ein einheitlicheres histochemisches Bild aufweist (106). (Abbildung 4 und 5, Seite 21 und 22). Deshalb wurde auch bei der Auswertung besonders darauf geachtet, daß bei der vergleichenden Histochemie nur der M. gastrocnemius herangezogen wurde.

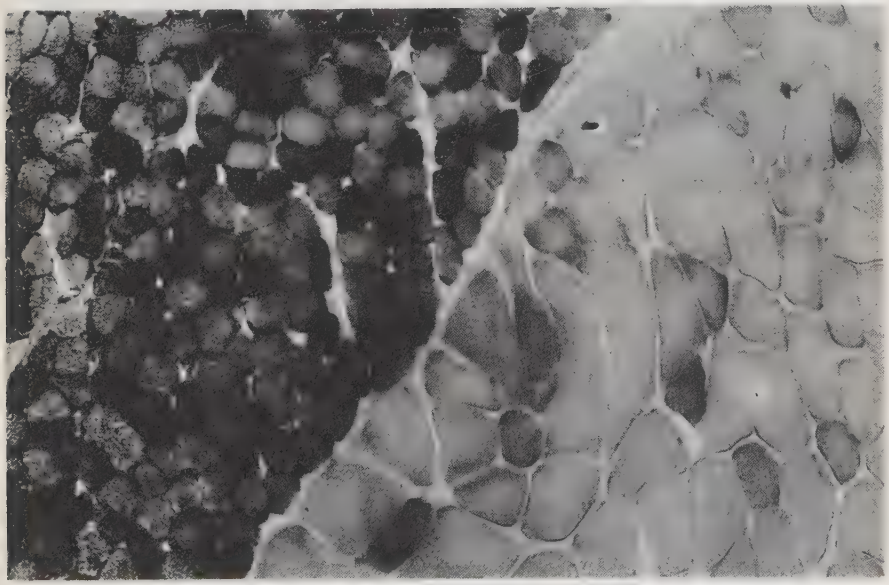


ABBILDUNG 4

normaler Muskel
links M. soleus, rechts M. gastrocnemius
Cytochromoxydase-Nachweis, Vergrößerung 100 x

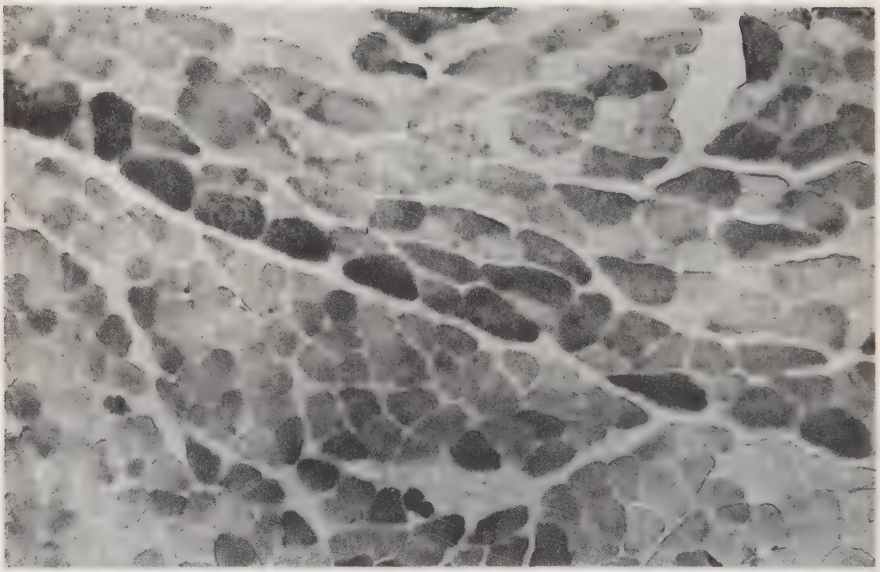


ABBILDUNG 5

normaler Muskel
links unten M. soleus, rechts oben M. gastrocnemius
Phosphorylase-Nachweis, Vergrößerung 100 x

Am denervierten Muskel zeigten sich bei der histochemischen Untersuchung deutliche cytopathologische Erscheinungen als Zeichen der Denervationsatrophie im Sinne der sog. "target fibres" (41). Diese in Abbildung 6 abgebildete, von ENGEL zum ersten Mal beschriebene besondere Art der Faserveränderung wurde von diesem bei der Hälfte aller Fälle von neurogenen Schädigungen gesehen und als Zeichen der Skeletmuskeldenervation angesehen (42).

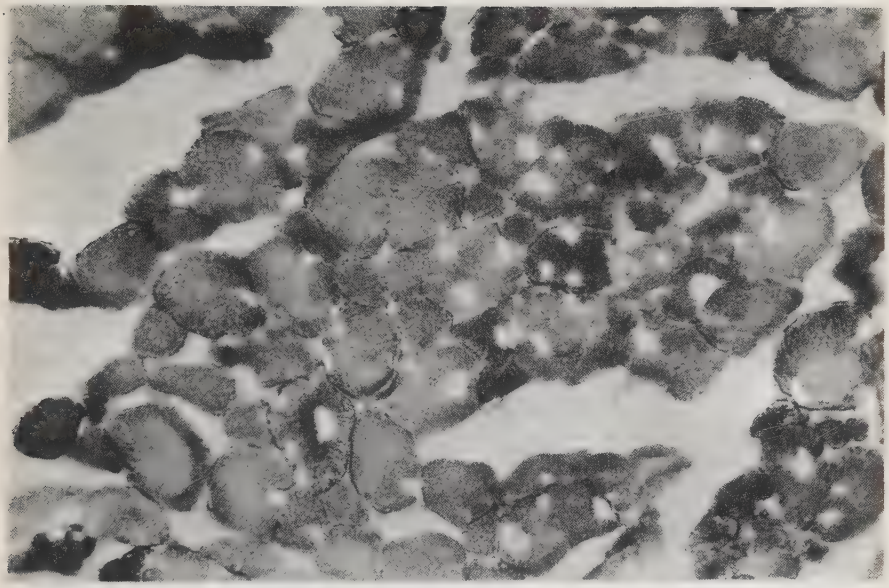


ABBILDUNG 6

Denervierter Muskel mit sog. "target fibres" am unteren Bildrand. Succinatdehydrogenase-Nachweis, Vergrößerung 100 x

Es handelt sich um ein kokardenähnliches Phänomen. Die Zone 1, das heißt, das Innere der Muskelfaser ist gekennzeichnet durch das Fehlen oxydativer Enzyme in den histochemischen Reaktionen, hervorgerufen durch eine zentrale Auflösung der Fibrillen. Die unmittelbar angrenzende Schicht, Zone 2, zeichnet sich durch eine erhöhte ATPase-Aktivität und selten auch eine erhöhte Aktivität oxydativer Enzyme aus. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Abströmphänomen der Enzyme aus den zugrundegehenden zentralen Fibrillen. Die Randpartien der Faser, die sogenannte Zone 3, erscheinen histochemisch normal.

Allgemein ist am denervierten Muskel die Tatsache bemerkenswert, daß der oben genannte Kontrast zwischen den beiden Fasertypen weitgehend aufgehoben ist (1, 3, 41, 45, 46, 73). Zum Vergleich der Enzymreaktionen der vier zu untersuchenden Muskelgruppen ist allgemein zu sagen, daß man sich bei den angewandten histochemischen Methoden im wesentlichen nur qualitativ lokalisatorische und höchstens ganz grob quantitativ orientierende Aussagen versprechen darf.

Besonders deutlich werden die Unterschiede der zu vergleichenden Muskelpräparate am Beispiel der Succinatdehydrogenase (Abb. 7, S. 29). Die SDH als intramitochondriales, oxydatives Enzym zeigt am normalen Muskel die typische schachbrettartige Dissoziation in die beiden Fasertypen, wobei die Fasern vom Typ I durch eine starke Reaktion auffallen. Unter der Wirkung anaboler Steroide fällt die Gesamtreaktion stärker aus, ergibt aber im wesentlichen dasselbe Bild. Am denervierten Muskel findet sich eine ganz uniforme Reaktion, das heißt, das schachbrettartige enzymhistochemische Muster, wie es am normalen Muskel in Erscheinung tritt, ist völlig aufgehoben. Weiterhin fällt an den deutlich atrophierten Fasern die Intensität der Reaktion wesentlich schwächer aus. Dabei darf man bei der Beurteilung der Stärke der histochemischen Reaktion die augenfällige Farbintensität in einem bestimmten Gesichtsfeld nicht als einziges Kriterium werten, sondern muß beim Vergleich des atrophischen und normalen Muskels in Rechnung ziehen, daß bei ersterem durch das Zusammenrücken der Myofibrillen im Rahmen der Atrophie eine höhere Farbintensität vorgetäuscht werden kann. Das beschriebene, uniforme Reaktionsbild kommt, wie CHERIAN und Mitarbeiter (20) durch Untersuchungen in den verschiedenen Stadien der Atrophie zeigen konnten, dadurch zustande, daß die Fasern vom Typ I einen erheblichen Enzymverlust erleiden, und daß andererseits in den dickeren Fasern vom Typ II ein leichter Anstieg der Aktivität zu verzeichnen ist. Am denervierten Muskel unter dem Einfluß der anabolen Hormone fällt wieder eine wesentliche Verstärkung der SDH-Reaktion auf, wobei zwar immer noch ein fast gleichförmiges, uniformes Bild ersichtlich ist, sich aber stellenweise doch wieder eine Differenzierung in die beiden Fasertypen andeutungsweise erkennen läßt.
Diese Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur mitgeteilten Befunden einer SDH-Abnahme bei der Denervationsatrophie (2, 6, 10, 69, 80, 102, 106, 122) und einer im Verhältnis zum starken Gewebswachstum stehenden, biochemisch nachweisbaren Zunahme unter anabolen Hormonen (25, 97) überein.
Bei der Cytochromoxydase liegen die Verhältnisse grundsätzlich ähnlich (Abb. 8, S. 30). Auch hier findet man am normalen Muskel in Analogie zum enzymhistochemischen Muster der SDH die typische Dissoziierung in die zwei Fasertypen. Unter Anabolika sind keine wesentlichen Veränderungen zu erkennen. Der denervierte Muskel bietet auch hier wieder eine ganz uniforme Reaktion. Die einzelnen atrophischen Fasern gleichen einander völlig. Insgesamt erscheint dabei die Aktivität der CCO vermindert. Unter der Wirkung der Anabolika läßt sich am denervierten Muskel vielleicht eine leichte Steigerung der Intensität erkennen, allerdings erscheint bei den geringen Unterschieden an Hand der histochemischen Reaktion kaum eine quantitative Veränderung ablesbar. Allenfalls zeigt sich die Uniformität des Enzymmusters des denervier-

ten Muskels zu Gunsten einer mindestens andeutungsweise wieder vorhandenen Faserdifferenzierung vermindert. Auch bei diesen geschilderten histochemischen Befunden der CCO besteht Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Autoren. So wird einerseits von einer wesentlichen Abnahme der CCO im Rahmen der Denervationsatrophie berichtet (67, 122), deren Höhe von SCHMIDT und SCHLIEF (122) bei einer 40-tägigen Atrophie auf 53 % veranschlagt wird, andererseits konnte von DAVIS und Mitarbeitern (25) eine gewisse Beeinflußbarkeit des CCO-Systems durch Testosteron wahrscheinlich gemacht werden. Allenfalls konnte nachgewiesen werden, daß in der Prostata und der Samenblase der Ratte die CCO-Abnahme, die im Zusammenhang mit der Kastration auftritt, durch Androgene aufgehoben werden kann.
Ähnliche Verhältnisse finden sich auch bei der Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase (Abb. 9, S. 31), die am normalen Muskel das typische Schachbrett nicht so deutlich in Erscheinung treten läßt und offenbar eine gewisse Intermediärstellung zwischen den oxydativen Enzymen und der Phosphorylase einnimmt (ENGEL, 41). Unter anabolen Hormonen treten Faserdifferenzierungen etwas deutlicher hervor, die Gesamtreaktion erscheint, insbesondere in der feinstrukturellen Zeichnung verstärkt. Der denervierte Muskel ist wieder durch die Uniformität des Gesamtbildes gekennzeichnet. Bemerkenswerterweise läßt der denervierte Muskel unter Behandlung mit anabolen Hormonen wieder eine augenscheinliche Differenzierung in die beiden Fasertypen erkennen, wobei die relativ kleinen Fasern durch kräftige Reaktion auffallen.
Bei der Lactatdehydrogenase (Abb. 10, linke Spalte, S. 32, 33) handelt es sich um ein Enzym, das sich nicht nur in den Mitochondrien, sondern auch im Cytoplasma der Zellen findet. Am normalen Muskel weist die LDH das schon mehrfach beschriebene, schachbrettartige Enzymmuster auf. Die ihm zugrundeliegenden Kontraste zwischen den Fasern vom Typ I und II zeigen sich unter dem Einfluß anaboler Hormone wesentlich verstärkt. Das Gesamtbild der Reaktion imponiert damit unter Anabolika gesteigert. Bei dem infolge der Denervation atrophischen Muskel weicht das unterschiedliche Verhalten der Fasern einem uniformen Muster. Nur einzelne Fasern, wahrscheinlich die weniger vom Prozeß der Atrophie erfaßten roten Fasern (3) fallen durch etwas stärkere Tinktion auf. Der denervierte Muskel unter anabolen Hormonen läßt kein wesentlich anderes Bild erkennen. Die in der Literatur mitgeteilten Befunde, daß erstens am denervierten Muskel ein Enzymabstrom infolge des Ansteigens der Permeabilität stattfindet (122), und daß zweitens vor allem bei der progressiven Muskeldystrophie, aber auch, wenngleich weniger ausgeprägt, bei spinal bedingten Myopathien unter anaboler Therapie ein deutlicher Anstieg der Serum-LDH zu verzeichnen ist (30, 56, 99, 100), dürfte vielleicht hierfür die Erklärung bringen. So betrachtet, erschiene es nicht verwunderlich, daß im Muskel trotz der erwiesenen

Stimulierung der LDH-Produktion im Rahmen der Therapie mit anabolen Hormonen keine wesentliche Verstärkung der histochemischen Reaktion in Erscheinung tritt.
Zusätzliche Befunde und Aussagen ergaben sich weiterhin durch die Möglichkeit, mit der von BRODY und ENGEL 1964 publizierten Technik (14 Methodik S. 14) die elektrophoretisch trennbaren Isozyme LDH 1 und LDH 5 auch histochemisch darzustellen. Wie BRODY am Meerschweinchen-Muskel nachweisen konnte (14), zeichnet sich normalerweise der rote M. soleus durch ein Vorherrschen der schnellwandernden, kathodischen Isozyme (LDH 1) aus und weist elektrophoretisch insgesamt drei Banden, nämlich LDH 1-3 auf, während der M. gastrocnemius vornehmlich die langsam wandernden, kathodischen Isozyme (LDH 5) enthält, wobei in der Elektrophorese fünf Fraktionen nachweisbar sind, der Hauptanteil aber der breiten LDH 5-Bande zufällt. In vorliegenden Untersuchungen am M. gastrocnemius der Maus konnten ähnliche Verhältnisse wahrscheinlich gemacht werden. Auch hier erscheint an diesem Muskel die Reaktionsintensität der LDH 5 wesentlich stärker, als die der LDH 1 (Abb. 10). Dabei zeigen die histochemischen Reaktionen der LDH 1 und LDH 5 folgendes Verhalten:
Bei der LDH 1 erscheinen die Unterschiede in der Reaktionsintensität der Fasern vom Typ I und Typ II vermindert. Die beiden Fasertypen gleichen sich wesentlich an. Im Gegensatz dazu ist bei der selektiven Darstellung der LDH 5 der Kontrast der Reaktionsintensität der beiden Fasertypen sehr gut ablesbar, ja fast gegenüber dem Bild bei der Gesamt-LDH-Reaktion noch verstärkt. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen von BRODY und ENGEL (14). Von diesen Autoren konnte durch ergänzende biochemische Untersuchungen wahrscheinlich gemacht werden, daß sich die langsam wandernden Isozyme (LDH 5) vor allem im Sarkoplasma der Fasern vom Typ I finden, während die schnell wandernden (LDH 1) im Sarkoplasma der Fasern vom Typ II und in den Mitochondrien vorherrschen.
Bei der Denervationsatrophie läßt sich aus den histochemischen Reaktionen der LDH-Isozyme vorliegender Untersuchungen Folgendes ablesen (Abb. 10 und 11, S. 32-34):
Bei der LDH 1 findet sich eine deutlich erkennbare Aktivität. Das Reaktionsmuster erscheint ziemlich uniform. Besonders bei der starken Vergrößerung (Abb. 11), bei der die feinstrukturellen Veränderungen besser in Erscheinung treten, zeigen sich klar hervortretende, punktförmige Strukturen, die nach BRODY und ENGEL (14) in Zusammenhang mit den Mitochondrialsystemen gebracht werden. Die histochemische Darstellung der LDH 5 bietet ein sehr gelichtetes Enzymmuster. Während einige Fasern noch eine deutliche Aktivität erkennen lassen, sind die meisten als negativ anzusprechen.
Unter der Applikation anaboler Steroide erfahren diese eben beschriebenen Verhältnisse am denervierten Muskel wieder einige Veränderungen (Abb. 10 und 11):

Während die Reaktion der LDH 1, insbesondere in ihrer feinstrukturellen Beschaffenheit eher eine Abschwächung erfährt, zeigt sich am Enzymmuster der LDH 5 eine Steigerung der Intensität. Mit anderen Worten nähern sich die Verhältnisse den Normalbefunden des M. gastrocnemius wieder an. Vielleicht ist dieses Verhalten als morphologisches Substrat der Erholung des Muskels anzusehen. Eine kritische Beleuchtung dieser Befunde folgt in der Diskussion auf S. 36.
Die Phosphorylase (Abb. 12, S. 35) läßt am normalen Muskel das schon oben beschriebene Bild des reziproken Verhaltens zu den oxydativen Enzymen erkennen. Bei diesem cytoplasmatisch lokalisierten Enzym weisen vor allem die dicken Fasern eine stärkere Reaktion auf. Das Gesamtbild der Reaktion ist weniger deutlich gezeichnet. Das Aktivitätsbild des Muskels unter anabolen Hormonen zeigt keinen wesentlichen Unterschied gegenüber dem normalen Muskel. Am denervierten Muskel erscheinen bei der Phosphorylase-Reaktion die größeren Fasern etwa normal tingiert, während die kleineren vom Typ I eine höhere Aktivität erkennen lassen, als sie der normale Muskel aufweist. So erscheint auch bei dieser Reaktion das Bild uniformer, aber im Gegensatz zu den oxydativen Enzymen in der augenfälligen Gesamtaktivität verstärkt. Wie aus biochemischen Befunden hervorgeht (68, 138), ist zu dem untersuchten Zeitpunkt der Atrophie die Phosphorylase allerdings leicht vermindert. Diese gewisse Diskrepanz zwischen biochemischen und histochemischem Verhalten dürfte dadurch bedingt sein, daß einzelne Fasern, wie auch in Abb. 12 nachweisbar, im Rahmen der atrophischen Faserveränderungen ihren Enzymgehalt völlig verlieren. Beim denervierten Muskel unter anabolen Hormonen läßt sich höchstens eine etwas stärkere Differenzierung der einzelnen Fasertypen ablesen, allerdings erscheinen die Unterschiede nicht signifikant. Die Adenosintriphosphatase ergibt im wesentlichen dieselben Verhältnisse, wie die Phosphorylase. Am denervierten Muskel erscheint sie vermehrt. In der Literatur finden sich Berichte von NACHMIAS (106) über eine Vermehrung der ATPase bei der Atrophie. KOHN (93) hingegen konnte biochemisch keinen Unterschied zwischen normalem und denerviertem Muskel finden. Diese Differenz zwischen biochemischem und histochemischem Verhalten beruht wohl darauf, daß die ATPase ja ein myofibrilläres Enzym ist, so daß bei der Atrophie durch das Zusammenrücken der Fibrillen eine erhöhte Aktivität vorgetäuscht wird. Erst in sehr späten Stadien der Atrophie, etwa zum Zeitpunkt der Fibrillenauflösung wird über ein Verschwinden der ATPase berichtet.
Da von GEORGE und VALLYATHAN (53) eine gesteigerte Lipaseaktivität im Muskel bei Inaktivitätsatrophie biochemisch gefunden wurde, wurde versucht, sowohl mit der Methode von GOMORI (54), als auch mit der verbesserten Methode von BOKDAWALA und

GEORGE (11) die Lipaseaktivität histochemisch nachzuweisen. Dabei gelang es jedoch mit keiner der angegebenen Methoden, unter den Versuchsbedingungen vorliegender Arbeit positive Resultate zu erbringen, was aber möglicherweise methodisch bedingt ist.

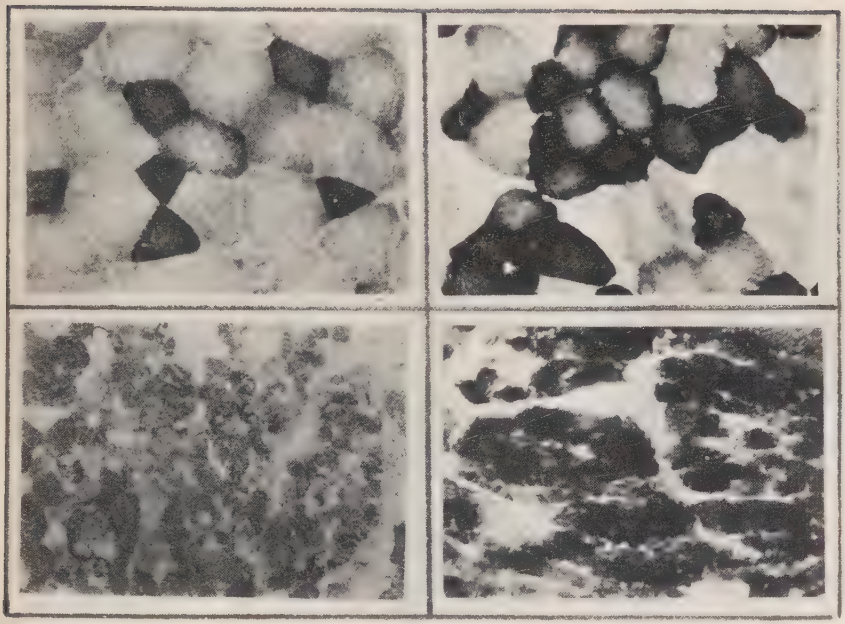


ABBILDUNG 7

Succinatdehydrogenase-Nachweis, Vergrößerung 100 x

a) normaler Muskel mit dem typischen Schachbrettmuster

b) normaler Muskel unter der Wirkung anaboler Hormone mit verstärkter SDH-Aktivität

c) denervierter Muskel mit verminderter und annähernd uniformer SDH-Aktivität

d) denervierter Muskel unter der Wirkung anaboler Steroide mit heftiger SDH-Reaktion und stellenweise wieder angedeuteter Faserdifferenzierung.

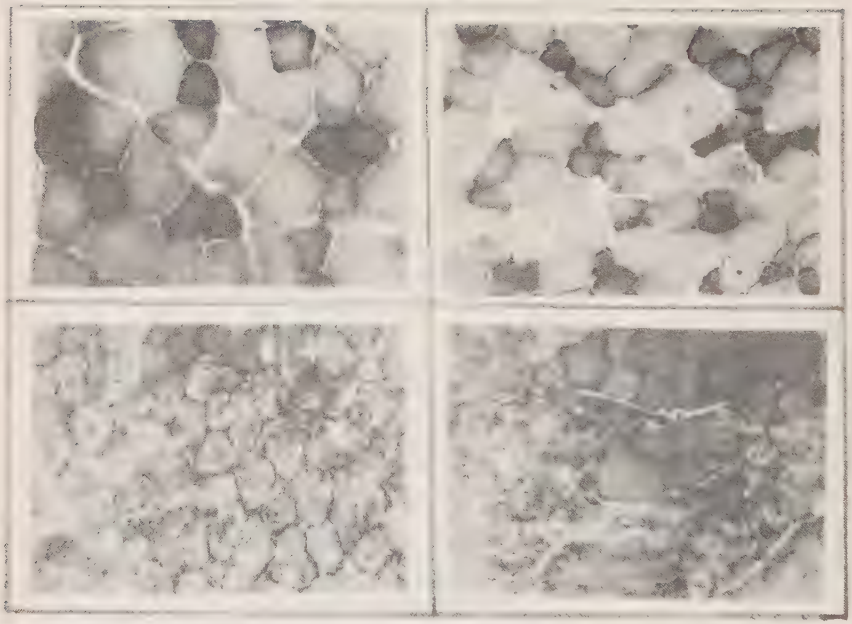


ABBILDUNG 8

Cytochromoxydase-Nachweis, Vergrößerung 100 x

a) normaler Muskel mit dem typischen Schachbrettmuster

b) normaler Muskel unter der Wirkung anaboler Hormone; kein wesentlicher Unterschied gegenüber a)

c) denervierter Muskel mit vollkommener Nivellierung der beiden Fasertypen

d) denervierter Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone mit angedeuteter Faserdifferenzierung und fraglicher leichter Aktivitätssteigerung.

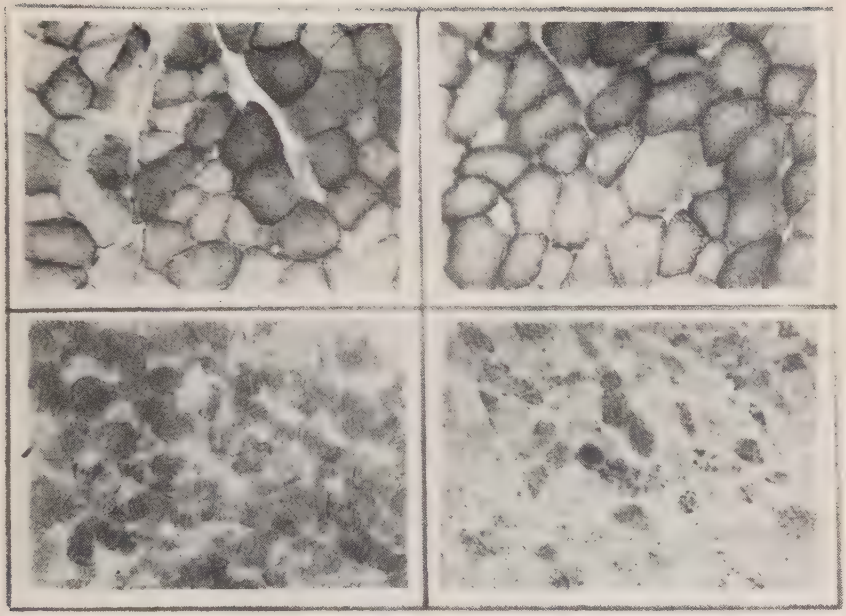


ABBILDUNG 9

Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase-Nachweis, Vergrößerung 100 x

a) normaler Muskel. Das typische schachbrettartige enzymhistochemische Muster tritt weniger deutlich hervor, als z.B. bei der SDH.

b) normaler Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone mit vor allem in der Feinstruktur deutlich werdender Aktivitätssteigerung

c) denervierter Muskel mit uniformer Gesamtreaktion

d) denervierter Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone mit deutlichem Wiederauftreten der Faserdifferenzierung.

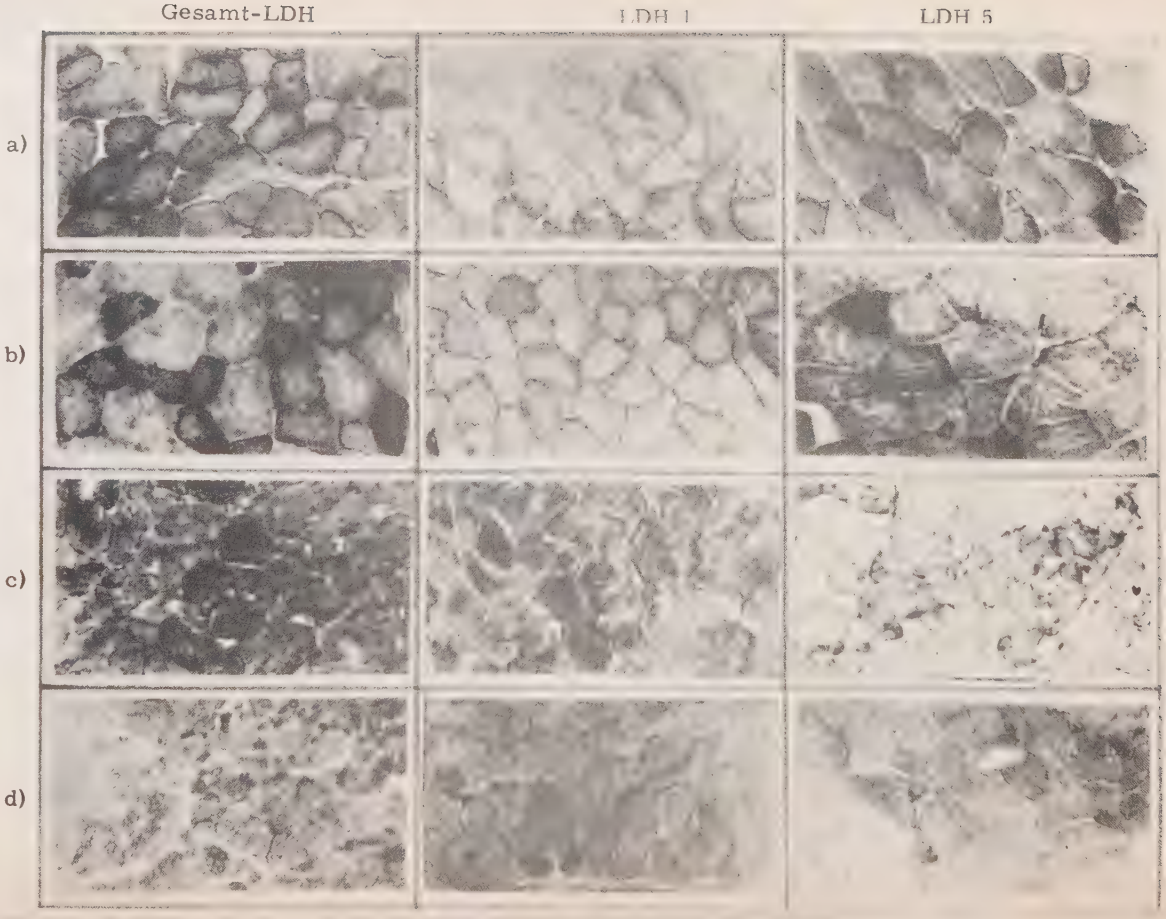

Gesamt-LDH
LDH 1
LDH 5
a)
b)
c)
d)

ABBILDUNG 10

Lactatdehydrogenase-Nachweis und Nachweis der LDH-Isozyme LDH 1, LDH 5
Vergrößerung 100 x

a) normaler Muskel:
Die Gesamtreaktion zeigt das typische Schachbrettmuster. Bei der LDH 1 erscheint der Unterschied zwischen den Fasertypen vermindert. Die LDH 5 ist durch starke Reaktion vor allem der Fasern vom Typ I gekennzeichnet.

b) normaler Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone:
Die Gesamtreaktion erscheint verstärkt, der Kontrast zwischen den Muskelfasertypen gesteigert. Die selektive Darstellung von LDH 1 und LDH 5 zeigt grundsätzlich dasselbe Verhalten, wie bei a), nur ist insgesamt die Reaktionsintensität leicht vermehrt.

c) denervierter Muskel:
Die Gesamt-LDH-Reaktion fällt durch das uniforme histochemische Muster auf. Die Reaktion der LDH 1 erscheint gegenüber der am normalen Muskel leicht gesteigert. Bei der LDH 5 fällt ein gelichtetes Reaktionsmuster auf, in dem nur die Fasern vom Typ I etwas deutlicher in Erscheinung treten.

d) denervierter Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone:
Die Gesamt-LDH weist gegenüber c) kaum eine Veränderung auf. Bei den LDH-Isozymen ist ein Wiederansteigen der Reaktionsintensität der LDH 5 zu erkennen.

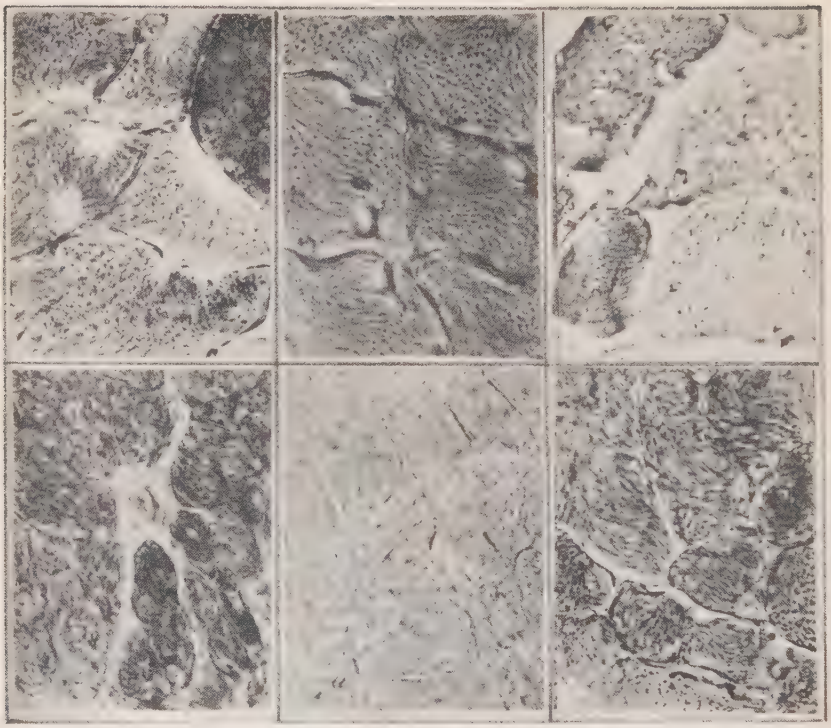


ABBILDUNG 11

Lactatdehydrogenase-Nachweis und Nachweis der LDH-Isozyme LDH 1, LDH 5, Vergrößerung 450 x (im Druck ca. 15 % verkleinert)

Verdeutlichung der Verhältnisse von Abb. 10 c, d.

a) denervierter Muskel

b) denervierter Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone

a)

c)

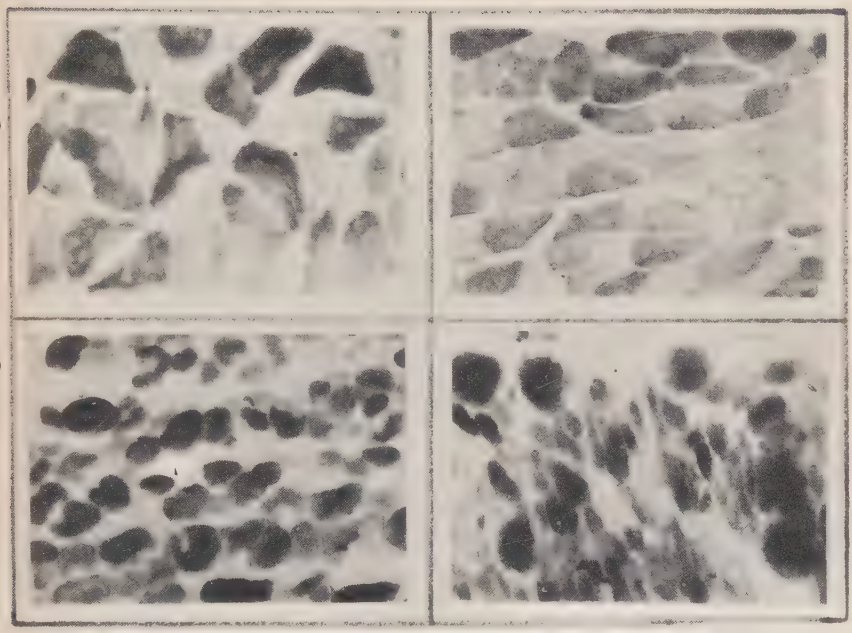


ABBILDUNG 12

Phosphorylase-Nachweis, Vergrößerung 100 x

a) normaler Muskel mit dem typischen Schachbrettmuster und dem reziproken Verhalten gegenüber den oxydativen Enzymen

b) normaler Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone; keine wesentlichen Veränderungen gegenüber a)

c) denervierter Muskel: gleichbleibende Reaktionsintensität der größeren Fasern, verstärkte Intensität der kleineren

d) denervierter Muskel unter dem Einfluß anaboler Hormone. Keine signifikanten Unterschiede gegenüber c)

VII. DISKUSSION

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung zeigen deutliche, morphologisch faßbare Veränderungen des normalen, sowie denervierten Muskels unter der Wirkung anaboler Steroide. Die Versuchsdauer von acht Wochen wurde so gewählt, daß sich am denervierten Muskel eine deutliche Atrophie ausbilden konnte. Ausdruck dieses Prozesses ist, abgesehen von histologischen und histochemischen Kriterien, einerseits die Tatsache, daß das Maximum der Verteilung der Faserdurchmesser der entsprechenden Präparate bei 24 µ (Gegensatz: normaler Muskel 40 µ) liegt, und daß der M. gastrocnemius des linken Hinterbeines bei den rechts ischiadicotomierten Tieren im Sinne einer kompensatorischen Anpassungshypertrophie deutlich hypertrophierte (48 µ). Von besonderem Interesse ist das Ergebnis, daß ein denervierter Muskel unter der Wirkung anaboler Hormone wesentlich weniger der Atrophie anheimfällt (Verteilungsmaxima bei 36, beziehungsweise 32 µ).
Will man aber genauere Aussagen über Art und Mechanismus der geschilderten Veränderungen machen, so stößt man auf erhebliche Schwierigkeiten. Wie aus den Veröffentlichungen über chemische, histologische und elektronenoptische Veränderungen des Muskels nach Denervierung hervorgeht (47, 60, 61, 68, 79, 93, 94, 122, 130, 132, 140), zeigt der denervierte Muskel eine erhebliche Abnahme des Eiweißgehaltes. FISCHER und RAMSEY (47) haben bei experimenteller Muskelatrophie quantitativ analytisch eine Abnahme des Aktin- und Myosingehaltes weitgehend proportional zur Gewichtsabnahme der atrophischen Muskulatur festgestellt. Letztere macht nach Angaben von SUNDERLAND und RAY (132) nach einem Monat circa 30 %, nach zwei Monaten 50 bis 60 % des ursprünglichen Normalgewichts aus. In jüngerer Zeit konnte durch zahlreiche Untersuchungen wahrscheinlich gemacht werden, daß Aktin und Myosin die stoffliche Grundlage der Filamente bilden (70). Es ist denkbar, daß bei der Muskelatrophie die Bilanz des Stoffwechsels insbesondere der Aktomyosinmoleküle in Richtung Katabolismus verschoben ist. An weiteren chemischen Veränderungen findet sich am atrophischen Muskel ein Glycogenschwund (61), sowie in den Anfangsstadien der Atrophie eine Steigerung der Neutralfette (53, 60), die jedoch in späteren Stadien wieder verschwindet, so daß nach Ablauf von zwei Monaten sogar eine Verminderung des Fettgehaltes bei ständig gesteigerter Lipase-Aktivität resultiert (53). Die in dieser Arbeit erzielten negativen Befunde des histochemischen Lipase-Nachweises lassen sich dabei nicht im Sinne einer gegensätzlichen Aussage verwenden, da möglicherweise die bis jetzt bekannten Techniken des histochemischen Lipasenachweises ungeeignet sind, in solchen Fällen eine erhöhte Aktivität nachzuweisen. - Weitere Ergebnisse am denervierten Muskel sind eine Wasserzunahme (60), eine Verminderung des Myoglobingehal-

tes (144), ein erheblicher Kaliumverlust (117), eine Abnahme von ATP, Kreatin und Phosphokreatin (61) und schließlich ein gesteigerter Aldolase-Efflux (112).
Die in dieser Arbeit beschriebenen histochemischen Reaktionen am denervierten Muskel zeigen insgesamt eine Abschwächung der Dissoziierung der Fasertypen I und II, sowie eine Abschwächung der oxydativen und eine gewisse Steigerung der glycolytischen Enzyme. Die beschriebenen Befunde der LDH-Isozyme bei der Denervationsatrophie (Abb. 10, 11) sprechen für ein Vorherrschen der anodischen Fraktion LDH 1 im Gegensatz zum Überwiegen der LDH 5 am normalen M. gastrocnemius der Maus. Dieser Befund könnte in Übereinstimmung mit gleichen Prozessen bei der SDH und CCO darauf hinweisen, daß die kleinen Fasern vom Typ I, die Hauptträger des aeroben Stoffwechsels, bei der Atrophie einen besonders empfindlichen Enzymverlust erleiden. Er entspricht den elektrophoretischen Ergebnissen, die SCHAPIRA und DREYFUS (120) am Hühnchen-Gastrocnemius gewonnen und als Charakteristikum für myopathische Prozesse und neurogene Atrophien herausgestellt haben. Beim Meerschweinchen und bei der Ratte konnten aber oben genannte Autoren keinen Unterschied zwischen dem normalen und atrophischen Muskel nachweisen. Andererseits wies BRODY (15) am M. soleus des Meerschweinchens, der normalerweise durch das Vorherrschen der LDH 1 gekennzeichnet ist, bei neurogener Atrophie die Umkehr des Enzymmusters zu Gunsten der LDH 5 nach und stellte diesen Befund ebenfalls als charakteristisch für die Verhältnisse bei neurogener Atrophie heraus. In Anbetracht dieser divergierenden Ergebnisse und insbesondere des verschiedenen Verhaltens bei den einzelnen Tierspezies muß man bei der Interpretation der Befunde sicher vorsichtig sein. Bei dem in dieser Arbeit erhobenen Befund am denervierten Muskel läßt die Tatsache, daß die vorherrschende LDH 1-Fraktion nicht nur im Sarkoplasma der Fasern vom Typ II, sondern vor allem auch in den Mitochondrien lokalisiert ist, die Überlegung auftauchen, ob dieser Befund nicht in Parallele zu setzen ist zu dem Nachweis einer gesteigerten mitochondrialen Fraktion am atrophischen Muskel (94). Die Tatsache, auf die BAJUSZ (3) neuerdings aufmerksam macht, und die auch aus einigen in vorliegender Arbeit enthaltenen Präparaten (Abb. 7c, 8c, 10c) wenigstens andeutungsweise entnommen werden kann, daß nämlich bei der neurogenen Atrophie vor allem die weißen Fasern eine empfindliche Verkleinerung erfahren, während die roten in ihrer Größe weitgehend unverändert bleiben, kann nicht als widersprüchlicher Befund zu dem vorliegenden Verhalten der LDH-Isozyme aufgefaßt werden.
So erbringt insgesamt das histochemische Verhalten des denervierten Muskels folgende Ergebnisse: Die Unterschiede in der histochemischen Reaktion der Fasern vom Typ I und II verschwinden weitgehend. Besonders die Fasern vom Typ I scheinen einen empfindlichen Verlust der

oxydativen Enzyme zu erleiden. In den Fasern vom Typ II ist eine leichte, vielleicht als reaktiv aufzufassende, Anhebung der Aktivität des oxydativen Stoffwechsels zu verzeichnen, die aber nichts an der Tatsache ändern kann, daß die Gesamtaktivität der oxydativen Enzyme im denervierten Muskel gegenüber der Norm vermindert ist.
Eine Synopse und Deutung der großen Zahl an Einzelbefunden bei der Denervationsatrophie ist nur schwer möglich. Zweifellos ist der Eiweißverlust und somit die Massenveränderung des Muskels das eindrucksvollste Phänomen. Der aufgezeigte Enzymeiweißverlust darf sicher als ein Teil dieses Geschehens aufgefaßt werden. KOHN (94) berichtet von einer gesteigerten autolytischen Aktivität des atrophischen Muskels. Er findet eine höher konzentrierte mitochondriale Fraktion, ein Befund, der im Gegensatz steht zu den Untersuchungen von WECHSLER und HAGER (140, 141), die eher von einer Abnahme der Gesamtzahl der Mitochondrien sprechen.
Die Befunde des Eiweiß-, Elektrolyt- und Enzymverlustes lassen weiterhin an Membranpermeabilitätsstörungen denken, die sich aber bislang noch nicht haben erweisen lassen, da man weder elektronenoptisch, also morphologisch, noch biochemisch, das heißt funktionell, Membranveränderungen hat nachweisen können. Infolgedessen muß die Natur dieser postulierten Störung noch hypothetisch bleiben.
Diese Gegebenheiten des denervierten Muskels erscheinen wesentlich für die folgende Diskussion der möglichen Angriffspunkte der anabolen Hormone am denervierten Muskel. Im Vordergrund steht hierbei als Befund eine Zunahme des Muskeleiweißes im gleichen Verhältnis, wie das Gesamtgewicht eine Steigerung erfährt, sowie eine Zunahme des Aschegehaltes und eine starke Abnahme des prozentualen Fettgehaltes (58). Damit ist gleichzeitig bewiesen, daß es sich bei der Querschnittszunahme der Muskelfasern um eine echte Hypertrophie handelt. Das unter der Stimulation anaboler Hormone gebildete Muskeleiweiß unterscheidet sich in seiner Aminosäurenzusammensetzung in keiner Weise vom normalen Muskeleiweiß (87). Allgemein liegt über die Steigerung der Produktion von Enzymen unter anaboler Therapie eine umfangreichere Literatur vor. So wird über die Steigerung der SDH im Verhältnis des Gewebswachstums an Muskel und Prostata berichtet (25, 51, 97), so liegen Befunde über eine Steigerung der Nierenarginase über das Normalniveau hinaus vor (84, 85, 89); desgleichen soll die alkalische Phosphatase in der Niere eine Steigerung über das Normalmaß hinaus zeigen (89), und schließlich sollen die Transaminasen (89), die Aminosäureoxydase (51), die ATPase (89) und die CCO in der Prostata (25) im Verhältnis zum gesteigerten Gewebswachstum vermehrt gebildet werden.
Die histochemischen Untersuchungen vorliegender Arbeit ergaben am denervierten Muskel unter dem Einfluß anaboler Steroide folgende Verhältnisse:

Vor allem bei der SDH konnte eine Steigerung der Enzymaktivität an Hand des starken Ausfalls der histochemischen Reaktion wahrscheinlich gemacht werden. Bei einer Reihe von Enzymen zeigte sich, daß das den denervierten Muskel beherrschende uniforme histochemische Reaktionsbild unter der Wirkung der Anabolika wieder dahingehend beeinflußt werden konnte, daß zumindest andeutungsweise eine Differenzierung in die beiden Fasertypen wieder möglich wurde. Die LDH-Isozyme können, wie die aufgezeigten Untersuchungen erkennen lassen, wieder mehr den Verhältnissen angeglichen werden, wie sie am normalen Muskel zu finden sind. Diese Befunde sprechen ebenfalls möglicherweise dafür, daß die durch die Denervationsatrophie in Gang kommenden Enzymverluste unter der Therapie mit anabolen Hormonen zumindest verringert werden können.
Der nicht denervierte Muskel vermag auf die Applikation von Anabolika mit einer leichten Hypertrophie zu antworten, die in Analogie zu vorgenannten Befunden auch durch eine gesteigerte Eiweiß-Synthese begründet sein dürfte. Wie aus Abb. 2 hervorgeht, entspricht die Faserverteilung eines Muskels, der durch anabole Hormone hypertrophiert, fast deckungsgleich derjenigen, die durch ein besonderes Muskeltraining zu erreichen ist. Somit kann man vom Histiogramm her die Wirkung der anabolen Hormone als Trainingseffekt deuten.
Überblickt man Veröffentlichungen über den möglichen Wirkungsmechanismus der Anabolika (19, 49, 81, 107), so geht daraus hervor, daß allenfalls die Proteinbiosynthese eine unmittelbare Steigerung erfährt, was mit radioaktiv markierten Aminosäuren eindeutig nachgewiesen werden konnte. Nach den Arbeiten von SCHOENHEIMER (123) weiß man, daß der Eiweißstoffwechsel sich beim gesunden Erwachsenen in einem dynamischen Gleichgewicht, dem Zustand der Isobolie, befindet. Daraus ergibt sich zumindest theoretisch, daß im Falle eines gesteigerten Eiweißabbaus, gleichgültig welcher Genese (= Katabolismus) mit anabolen Hormonen das Gleichgewicht annähernd wiederhergestellt werden kann. Dazu kommt als Folgeerscheinung, daß unter anaboler Therapie eine Reihe von Enzymen (= spezifische Eiweißkörper) in gesteigertem Maße produziert werden. Es darf mit Berechtigung angenommen werden, daß dieser stimulierende Einfluß der anabolen Hormone auf die Proteinbiosynthese der Zelle wesentlicher Bestandteil ihres Wirkungsmechanismus ist.
In diesem Zusammenhang seien auch noch einige charakteristische Befunde des dystrophischen Muskels referiert, und seien Überlegungen angestellt, wie hier die anabolen Hormone möglicherweise eingreifen, obwohl gerade in diesem Zusammenhang die Erfolge der anabolen Therapie weitgehend hinter den Erwartungen zurückgeblieben sind. Man kennt den Befund der Verminderung des Muskelkreatins bei Dystrophie um 20 % (48, 76), und andererseits die Tatsache, daß unter anaboler Therapie das Phosphokreatin des Muskels eine Steigerung er-

fährt (10). Das stark reduzierte Kalium des dystrophischen Muskels (43, 64, 125, 147) kann unter Verminderung des Effluxes ebenfalls wieder erhöht werden (34). Die charakteristischen Störungen des Eiweißstoffwechsels des dystrophischen Muskels (23, 26, 96, 126), die darin bestehen, daß a) der Einbau radioaktiv markierter Aminosäuren in die Muskelproteine stark beschleunigt ist, b) dies wiederum aber als Ausdruck des gesteigerten Katabolismus, das heißt, der verkürzten Lebensdauer und des gesteigerten Abbaus der einzelnen Muskelfasern zu werten ist, bietet nach allem vorher vom Wirkungsmechanismus der Anabolika Gesagten diese Therapie geradezu an. Die Frage nach der Ursache dieses Katabolismus ist allerdings noch kaum zu beantworten. Ob es sich hier um a) eine Steigerung der Membranpermeabilität, oder b) ein gesteigertes Freiwerden proteolytischer Enzyme aus den Lysosomen oder c) eine Störung im Mitochondrialsystem oder d) schließlich eine Kombination dieser Möglichkeiten handelt, ist noch nicht entschieden. Immerhin ist festzuhalten, daß nach vielfachen Untersuchungsergebnissen bei progressiver Muskeldystrophie ein gesteigerter Abstrom von Enzymen zu verzeichnen ist (36), was nach Modellversuchen von BRUNS und Mitarbeitern (16) auf eine Störung im Mitochondrialsystem hinweisen könnte. Weiterhin liegen erste elektronenoptische Untersuchungen darüber vor, daß bei der Muskeldystrophie ein Schwund des endoplasmatischen Reticulums und Mitochondrienveränderungen im Sinne einer Verminderung der cristae mitochondriales zu verzeichnen sind (103, 115). Sicher ist aber, daß unter anaboler Therapie das verschobene Fließgleichgewicht des Eiweißstoffwechsels wieder in Richtung Isobolie beeinflußt werden kann, und daß eine ganze Reihe von Enzymen unter dem Mechanismus der sogenannten Enzyminduktion (35, 66) in gesteigerter Weise produziert werden, wobei häufig allerdings auch die Serumenzymaktivitäten merklich ansteigen, da ja dem pathologischen Abstrom durch diese Therapie nicht entgegengewirkt werden kann (29, 30, 99, 100).

Überblickt man somit die therapeutischen Möglichkeiten mit anabolen Hormonen bei Muskelaffektionen, so ist dazu Folgendes zu sagen:

Bei den idiopathischen Muskelaffektionen, wie der progressiven Muskeldystrophie, erscheint infolge der noch unklaren Ätiologie ein spezifischer therapeutischer Effekt nicht erzielbar zu sein. Der therapeutische Erfolg liegt in einer unspezifischen Stimulierung der Eiweißsynthese.

Anders dagegen verhält es sich bei den Prozessen, wo der Muskelschwund nicht durch eine primäre Affektion des Muskels selbst hervorgerufen ist, sondern eine Denervation die Atrophie bedingt. Dabei wird durch die anabolen Hormone zumindest in der Beobachtungszeit von acht Wochen bei totaler Denervierung das Ausmaß der Atrophie weitgehend hintangehalten. Überträgt man diese Befunde auf die menschliche

Pathologie, so dürfte hier, zum Beispiel im Rahmen einer Polyneuropathie, die ja in der Regel eine gute Rückbildungstendenz des neurologischen Prozesses zeigt, durch die frühzeitige Gabe von anabolen Hormonen die zwangsläufig auftretende Atrophie wesentlich vermindert werden. Dadurch, und durch eine gleichzeitige Übungsbehandlung ist es, wie diese Untersuchungen ergaben, wahrscheinlich schneller möglich, eine Restitution zu erreichen, als ohne die Gabe anaboler Hormone, da ja in diesem Falle erst nach Wiederkehren der Nervenleitung die bereits eingetretene Atrophie durch eine lang dauernde Übungsbehandlung überwunden werden muß. Im Falle einer frühzeitigen und intensiven Therapie mit anabolen Hormonen kann dies sicherlich erheblich abgekürzt werden.
Bei chronischen Prozessen ist vielleicht auch ein Aufhalten der Progredienz möglich, aber man darf sich hier natürlich bei weitem nicht diese günstigen Effekte erwarten. Immerhin erscheint ein Therapieversuch angezeigt.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

1) Es wird über experimentelle Untersuchungen mit anabolen Steroiden, sowie über therapeutische Erfahrungen mit diesen Pharmaka bei verschiedenen Myopathien an Hand der vorliegenden Literatur berichtet.

2) In Tierversuchen an weißen, männlichen Mäusen wird über eine Verlaufsdauer von acht Wochen die Wirksamkeit dieser Stoffe auf a) den normalen Skeletmuskel, b) den denervierten Skeletmuskel, sowie c) den besonders belasteten und somit trainierten Skeletmuskel histologisch und histochemisch untersucht.

3) Die Ergebnisse zeigen, daß der normale Skeletmuskel unter der Gabe von anabolen Hormonen deutlich hypertrophiert, wobei das Ausmaß der Hypertrophie einem Trainingseffekt gleichkommt. Weiterhin erweist sich, daß der Atrophie des denervierten Muskels mit diesen Substanzen weitgehend entgegengewirkt werden kann. Das kann an den histologischen Präparaten durch Auszählen der Muskelfaserquerschnitte gezeigt werden. Histochemisch kann bei der Gabe anaboler Hormone die gesteigerte Produktion einiger Enzyme wahrscheinlich gemacht werden. Weiterhin können Hinweise darauf erbracht werden, daß typische histochemische Befunde der Denervationsatrophie unter dem Einfluß der Anabolika sich zugunsten der Verhältnisse am normalen Muskel verändern.

4) Es wird die Wirkungsweise der anabolen Hormone und ihre Rolle in der Therapie der Muskelerkrankungen diskutiert. Dabei ergeben sich folgende Aspekte:
Nach allem, was bisher über das Wesen der Denervationsatrophie, sowie die Wirkungsweise der anabolen Hormone bekannt ist, muß ihre Wirkung am Muskel als symptomatisch bezeichnet werden.
Der Effekt liegt in einer Steigerung der Proteinbiosynthese.
Der therapeutische Einsatz der Anabolika kann bei idiopathischen, primären Muskelaffektionen keine wesentliche Änderung des pathologischen Befundes herbeiführen.
Da aber, wie vorliegende Untersuchungen zeigen, die anabolen Steroide zumindest temporär die Ausbildung einer Denervationsatrophie wesentlich hintanhalten können, erscheint ihre therapeutische Anwendung vor allem bei neurogenen Muskelaffektionen mit guter Rückbildungstendenz des neurologischen Prozesses (z.B. einer Polyneuropathie) angezeigt.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1) BAJUSZ, E.: Comparative enzyme histochemistry of myopathies: Similarities and differences between dystrophic and denervated muscle.
in "Muscle", ed. PAUL, DANIEL, KAY, MONCKTON, Pergamon Press, Oxford 1965.

2) BAJUSZ, E.: Succinic dehydrogenase in muscular dystrophy. An experimental study on secondary changes resulting from uisturbances in neuromuscular integrity.
Exp. Med. Surg. 23, (1965), S. 169.

3) BAJUSZ, E.: Experimental myopathies: influence of various factors as reflected by histochemical and morphologic studies.
in "Myopathien", ed. BECKMANN, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1965.

4) BANKER, B.Q., DENNY-BROWN, D.:
A study of denervated muscle in normal and dystrophic mice.
J. Neuropath. Exp. Neur. 18 (1959), S. 517.

5) BARWICK, D.D., NEWELL, D.J., WALTON, J.N.:
Methandrostenolone and nandrolone decanoate in muscular dystrophy. A controlled trial.
Neurol. (Minneap.) 13 (1963), S. 12.

6) BECKETT, E.B., BORUNE, G.H.:
Histochemistry of skeletal muscle and changes in some muscle diseases.
in "The structure and function of muscle", ed. BOURNE,
Vol. III, Academic Press, New York u. London, 1960.

7) BECKMANN, R., V. OSTEN, V.:
Therapeutische Möglichkeiten bei progressiver Muskeldystrophie.
Dtsch. med. Wchr. 91 (1966), S. 108.

8) BEKENY, G., KRAFT, F., LANG, S.:
Die Anwendung von Methylandrostendiol (Neosteron) in der Behandlung der dystrophia musculorum progressiva.
Psychiat. et Neurol. 137 (1959), S. 193.

9) BEKENY, G., KRAFT, F., LANG, S.:
Die Anwendung von Durabolin (19-Nor-Androstenolon-phenylpropionat) in der Behandlung der dystrophia musculorum progressiva.
Nervenarzt 31 (1960), S. 118.

10) BIERICH, J.R.:
Erfahrungen mit Anabolika bei der progressiven Muskeldystrophie im Kindesalter.
Anabolikum-Kolloquium, Medicus-Verlag, Berlin 1964.

11) BOKDAWALA, F.D., GEORGE, J.C.:
Histochemical demonstration of muscle lipase.
J. Histochem. Cytochem. 12 (1964), S. 768.

12) BORGMAN, R.F.:
Increased survival time in dystrophic mice treated with methylandrostendioldienanthoylacetate.
Nature (London) 197 (1963), S. 1304.

13) BOWDEN, R.E., GUTMANN, E.:
Denervation and re-innervation of human voluntary muscle.
Brain 67 (1944), S. 273.

14) BRODY, I.A., ENGEL, W.K.:
Isozyme histochemistry: the display of selektive lactate dehydrogenase isozymes in sections of skeletal muscle.
J. Histochem. Cytochem. 12 (1964), S. 687.

15) BRODY, I.A.: Effect of denervation on the lactate dehydrogenase isozymes of skeletal muscle.
Nature (London) 205 (1965), S. 196.

16) BRUNS, F.H., BROSSWITZ, E., DENNEMANN, H., HORN, H.D., NOLTMANN, E.:
Studien über die Ursache des Enzymverlustes der geschädigten Zelle.
Klin. Wschr. 39 (1961), S. 342.

17) DE BUCK, D., DE MOOR, L.:
Morphologie de la régression musculaire.
Névraxe 5 (1903), S. 229.

18) BURSTONE, M.:
New histochemical technics for the demonstration of tissue oxydases.
J. Histochem. Cytochem. 7 (1959), S. 112.

19) BUTENANDT, A., GÜNTHER, H., TURBA, F.:
Zur primären Stoffwechselwirkung des Testosterons.
Hoppe Seyler 322 (1960), S. 28.

20) CHERIAN, K.M., VALLYATHAN, N.V., GEORGE, J.C.:
Succinic dehydrogenase in pigeon pectoralis during disuse atrophy.
J. Histochem. Cytochem. 13 (1965), S. 265.

21) CHOR, H., DOLKART, R.E., DAVENPORTH, H.A.:
Chemical and histological changes in denervated skeletal muscle of the monkey and cat.
Amer. J. Physiol. 118 (1937), S. 580.

22) CLARK, L.C. jr., KOCHAKIAN, C.D., FOX, R.:
The effect of castration and testosterone propionate on d-aminoacid-oxidase activity in the mouse.
Science 98 (1943), S. 89.

23) COLEMAN, D.L., ASHWORTH, M.E.:
Incorporation of glycine-1-C^{14} into nucleic acids and proteins of mice with hereditary muscular dystrophy.
Amer. J. Physiol. 197 (1959), S. 839.

24) COSTA, G., KOCHAKIAN, C.D., HILL, J.:
Effect of testosterone propionate on the incorporation of glycine-2-C^{14} in guinea pig tissues.
Endocrin. 70 (1962), S. 175.

25) DAVIS, J.S., MEYER, R.K., MC SHAN, W.H.:
Effect of androgen and estrogen on succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase of rat prostata and seminal vesicle.
Endocrin. 44 (1949), S. 1.

26) DIEHL, J.F., RIDDELL, W.M.:
Incorporation of labeled glycine into erythrocyte glutatione of rabbits; effect of nutritional muscular dystrophy.
Proc. soc. exp. Biol. 112 (1963), S. 47.

27) VAN DIERMEN, J., WRATNEY, M.J., MATER, F.M., DANOWSKI, T.S.:
Muscular dystrophy. Body growth, muscle strength and serum solutes during methyltestosterone-KCl-therapy.
A.M.A.J. Dis. Child. 97 (1959), S. 439.

28) DOWBEN, R.M.:
Prolonged survival of dystrophic mice treated with 17α ethyl-19-nortestosterone.
Nature (London) 184 (1959), S. 1966.

29) DOWBEN, R.M.:
Muscular dystrophy.
Symposion on anabolic therapy, Detroit, 1962, S. 97.

30) DOWBEN, R.M.:
Treatment of muscular dystrophy with steroids - a preliminary report.
New Engl. J. Med. 268 (1963), S. 912.

31) DOWBEN, R.M.:
Anabole Steroide bei Myopathien.
in "Myopathien", ed. BECKMANN, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1965.

32) DOWBEN, R.M., MILLER, J.:
Behandlung der progressiven Muskeldystrophie mit Anabolika.
Anabolikum-Kolloquium, Medicus-Verlag, Berlin, 1964.

33) DOWBEN, R.M., PERLSTEIN, M.A.:
Muscular dystrophy treated with Norethandrolone.
Arch. Intern. Med. 107 (1961), S. 245.

34) DOWBEN, R.M., ZUCKERMANN, L., GORDON, P., SUIDERMANN, P.
Effects of steroids on the course of hereditary muscular dystrophy in mice.
Amer. J. Physiol. 206 (1964), S. 1049.

35) DREWS, J., WACKER, A.:
Zum Wirkungsmechanismus der Steroidhormone.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), S. 178.

36) DREYFUS, J.C., SCHAPIRA, G.:
Biochemistry of hereditary myopathies.
Thomas-Verlag, Springfield, 1962.

37) DUBOWITZ, V., PEARSE, A.G.E.:
A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle.
Zeitschrift f. Zellforschung u. mikroskop. Anatomie, Abt. Histochemie, Bd. 2 (1960), S. 105.

38) DUBOWITZ, V., PEARSE, A. G. E.:
Reciprocal relationship of phosphorylase and oxiative enzymes in skeletal muscle.
Nature (London) 185 (1960), S. 701.

39) DUBOWITZ, V., PEARSE, A. G. E.:
Enzymic activity of normal and dystrophic human muscle: a histochemical study.
J. Path. Bact. 81 (1961), S. 365.

40) EISENBERG, E., GORDAN, G. S., ELLIOTT, H. W.:
Testosterone and tissue respiration of the castrate male rat with a possible test for myotrophic activity.
Endocrin. 45 (1949), S. 113.

41) ENGEL, W. K.: The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular diseases.
Neurol. (Minneap.), 12 (1962), S. 778.

42) ENGEL, W. K.: Muscle target fibres, a newly recogniced sign of denervation.
Nature (London) 191 (1961), S. 389.

43) ERBSLÖH, F.: Histo- und biochemische Befunde bei dystrophischen Myopathien.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 173 (1955), S. 503.

44) ERBSLÖH, F., DIETEL, W.:
Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sog. Kollagenosen.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65 (1959), S. 371.

45) FENICHEL, G. M., ENGEL, W. K.:
Histochemistry of muscle in infantile spinal muscular atrophy.
Neurol. (Minneap.) 13 (1963), S. 1059.

46) FENNELL, R. A., WEST, W. T.:
Oxidative and hydrolytic enzymes of homozygous dystrophic and heterozygous muscle of the house mouse.
J. Histochem. Cytochem. 11 (1963), S. 374.

47) FISCHER, E., RAMSEY, V. W.:
Changes in protein content and in some physico-chemical properties of the protein during muscular atrophies of various types.
Amer. J. Physiol. 145 (1945/46), S. 571.

48) FITCH,C.D., OATES,J.D., DINNING,J.S.:
The metabolism of creatine -1-C^{14} by mice with hereditary muscular dystrophy.
J. clin. Invest. 40 (1961), S.850.

49) FRIEDEN,E.H.:
The effect of testosterone propionate upon incorporation of labeled glycine into mouse kidney slices.
Endocrin. 60 (1957), S.290.

50) FRÖHLICH,R., MUMENTHALER,M., WIESENDANGER,M.:
Ergebnisse der Anwendung von anabolen Hormonen bei myatrophischen Erkrankungen.
Praxis 50 (1962), S.1296.

51) GAEBLER,O.H., MATHIES,J.C., PALM,L.:
The effect of growth hormone upon liver and kidney-d-amino-acid-oxidase and upon muscle succinic dehydrogenase.
Endocrin. 45 (1949), S.267.

52) GAMSTORP,I.:
Clinical evaluation of an oral anabolic steriod (Methandrostenolone, Dianabol CIBA) in children with muscular weakness and wasting.
Acta paediat. (Stockh.) 53 (1964), S.570.

53) GEORGE,J.C., VALLYATHAN,N.V.:
Effect of disuse atrophy on pectoralis muscle and blood in the pigeon.
Amer. J. Physiol. 202 (1962), S.268.

54) GOMORI,G.: Microskopic histochemistry.
Univ. Press, Chicago, 1952.

55) HAMILTON,J.B.:
The role of testicular secretions as indicated by the effect of castration in man and by studies of pathologic conditions and the short lifespan assoziated with maleness.
Rec. Progr. Hormone Res., ed. PINCUS, Vol.III, S.275, Academic Press, New York u. London, 1948.

56) HANTSCHMANN,N., MATZELT,D., MERTENS,H.G., NOWAKOWSK
Zur Behandlung von Muskelkrankheiten mit anabolen Steroiden.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), S.2619.

57) HERSHBERGER, L.G., SHIPLEY, E.G., MEYER, R.K.:
Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method.
Proc. Soc. exp. Biol. 83 (1953), S. 175.

58) HETTINGER, TH.:
Die histologischen und chemischen Veränderungen der Skeletmuskulatur durch Muskeltraining und durch Testosteron.
Ärztl. Forschung 13 (1959), S. 570.

59) HETTINGER, TH.:
Die Wirkung des Testosterons auf Muskulatur und Kreislauf.
Intern. Z. angew. Physiol. 18 (1960), S. 213.

60) HETTINGER, TH., MÜLLER-WECKER, H.:
Histologische und chemische Veränderungen der Skeletmuskulatur bei Atrophie.
Arb. Phys. 15 (1954), S. 459.

61) HINES, H.M., KNOWLTON, G.C.:
Changes in the skeletal muscle of the rat following denervation.
Amer. J. Physiol. 104 (1933), S. 379.

62) HIRSCH, TH.v., BOELLAARD, J.W.:
Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie.
Z. wiss. Mikroskopie 64 (1959), S. 1.

63) HOAGLAND, C.L., GILDER, H., SHANK, R.E.:
The synthesis, storage and excretion of creatine, creatinine and glycocyamine in progressive muscular dystrophy and the effect of certaines hormones on these processes.
J. exp. Med. 81 (1945), S. 423.

64) HORVATH, B., BERG, L., CUMMINGS, D.J., SHY, G.M.:
Muscular dystrophy. Cation concentrations in residual muscle.
J. appl. Physiol. 8 (1955), S. 22.

65) HUBER, E.G.: Therapeutische Erfahrungen mit anabolen Hormonen.
Wien. klin. Wschr. (1961), S. 271.

66) HÜBNER, H.J.:
Die physiologische Funktion der Nebennierenrindenhormone als Enzyminduktoren.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), S. 438.

67) HUMOLLER, F.L., HATCH, D., MCINTYRE, A.R.:
Cytochrome oxidase activity in muscle following neurotomy.
Amer. J. Physiol. 170 (1952), S. 371.

68) HUMOLLER, F.L., HATCH, D., MCINTYRE, A.R.:
Effect of neurotomy on hexokinase and phosphorylase-activities of rat muscle.
Amer. J. Physiol. 167 (1951), S. 656.

69) HUMOLLER, F.L., GRISWOLD, B., MCINTYRE, A.R.:
Effect of neurotomy on succinic dehydrogenase activity in muscle.
Amer. J. Physiol. 164 (1951), S. 742.

70) HUXLEY, H.E.:
Muscle cells.
in "The cell", Vol. IV, S. 365.
Academic Press, New York u. London, 1960.

71) JAMIN, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Atrophie gelähmter Muskeln.
Habil. Schrift, Erlangen, 1904.

72) JASIENSKI, J.: Influence de la castration sur la musculature.
Compt. rend. soc. biol. (Paris), 101 (1929), S. 533.

73) JASMIN, G.: Comparative enzyme histochemistry of myopathies. Clinical myopathies.
in "Muscle", ed. PAUL. DANIEL, KAY, MONCKTON, Pergamon Press, Oxford, 1965.

74) JUNKMANN, K., SUCHOWSKY, G.K.:
Untersuchungen anabol wirksamer Steroide.
Arzneimittelforschung 12 (1962), S. 214.

75) KAESER, H.E.:
Zur Frage der Behandlung der Myopathien mit Sexualhormonen und ihren Derivaten.
Nervenarzt 32 (1961), S. 38.

76) KANDUTSCH, A.A., RUSSELL, A.E.:
Creatine and creatinine in tissues and urine of mice with hereditary muscular dystrophy.
Amer. J. Physiol. 194 (1958), S. 553.

77) KENYON,A.T., SANDIFORD,I., BRYAN,A.H., KNOWLTON,K., KOCH,F.C.: The effect of testosterone propionate on nitrogen, electrolyte, water and energy metabolism in eunuchoidism.
Endocrin. 23 (1938), S.135.

78) KNOLL,P., HAUER,H.:
Über das Verhalten der protoplasmaarmen und der protoplasmareichen quergestreiften Muskelfasern unter pathologischen Verhältnissen.
Sitz. Akad. Wiss. Wien, math. nat. Classe, 101 (1892), S.315.

79) KNOWLTON,G.C., HINES,H.M.:
Kinetics of muscle atrophy in different species.
Proc. Soc. exp. Biol. 35 (1936), S.394.

80) KNOWLTON,G.C., HINES,H.M.:
The respiratory metabolism of atrophic muscle.
Amer. J. Physiol. 109 (1934), S.200.

81) KOBLET,H., RIVA,G.:
Beschleunigung der Aminosäureninkorporation im Zellkern durch Androgene.
Schweizer med. Wschr. 93 (1963), S.1811.

82) KOCHAKIAN,C.D.:
Response of individual muscles of the guinea pig to "large" doses of testosterone propionate.
Proc. Soc. exp. Biol. 97 (1958), S.148.

83) KOCHAKIAN,C.D.:
Mechanism of androgenic actions.
Lab. Invest. 8 (1959), S.538.

84) KOCHAKIAN,C.D.:
The effect of dose and nutritive state on kidney arginase after steroid stimulation.
J. biol. Chemistry 161 (1945), S.115.

85) KOCHAKIAN,C.D., BARTLETT,M.N., GONGORA,J.:
Effect of castration and androgens on body and organ weights and the arginase and phosphatases of kidney and liver of the male syrian hamster.
Amer. J. Physiol. 153 (1948), S.210.

86) KOCHAKIAN,C.D., COCKRELL,C.D.:
Response of individual muscles of the guinea pig to "large" doses of testosterone propionate.
Proc. Soc. exp. Biol. 97 (1958), S.148.

87) KOCHAKIAN, C.D., HILL, J., COSTA, G.:
Amino acid composition of the proteins of the muscles and the organs of the normal, castrated and testosterone treated guinea pig.
Acta endocrin. 45 (1964), S. 613.

88) KOCHAKIAN, C.D., MURLIN, J.R.:
Effect of male hormone on protein and energy metabolism of castrate dogs.
J. Nutrit. 10 (1935), S. 437.

89) KOCHAKIAN, C.D., REED, B.A., EISCHEID, A.M.:
Changes in tissue weights and enzymes produced by thyreoidectomy and testosterone.
Amer. J. Physiol. 177 (1954), S. 413.

90) KOCHAKIAN, C.D., TILLOTSON, C., ENDAHL, G.L.:
Castration and the growth of muscles in the rat.
Endocrin. 58 (1956), S. 226.

91) KOCHAKIAN, C.D., TILLOTSON, C.:
Influence of several C-19-steroids on the growth of individual muscles of the guinea pig.
Endocrin. 60 (1957), S. 607.

92) KOCHAKIAN, C.D., TILLOTSON, C., AUSTIN, J., DOUGHERTY, E., HAAG, V., COOLSON, R.:
The effect of castration on the weight and composition of the muscles of the guinea pig.
Endocrin. 58 (1956), S. 315.

93) KOHN, R.R.: Mechanism of protein loss in denervation muscle atrophy.
Amer. J. Path. 45 (1964), S. 435.

94) KOHN, R.R.: Denervation muscle atrophy - an autolytic system in vitro.
Amer. J. Path. 47 (1965), S. 315.

95) KRÜSKEMPER, H.L.:
Anabole Steroide.
Monographie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1963.

96) KRUH, J., DREYFUS, J.C., SCHAPIRA, G.:
Abnormalities of muscle protein metabolism in mice with muscular dystrophy.
J. clin. Invest. 39 (1960), S. 1180.

97) LEONARD, S. L.:
Succinic dehydrogenase levels in striated muscle in relation to male hormone.
Endocrin. 47 (1950), S. 260.

98) MALIZIA, A., PREZIOSI, F., DI LORENZO, M.:
Influenza del 4-cloro-testosterone sul metabolismo moscolare nel normale et in alcune miopatie.
Minerva med. 52 (1961), S. 385.

99) MATZELT, D.:
Beeinflussung von Serumenzymaktivitäten durch anabole Steroide bei muskelkranken Patienten.
Anabolikum-Kolloquium, Medicus-Verlag, Berlin, 1964, S. 309.

100) MERTENS, H. G.:
Anabole Steroide bei Muskelkrankheiten.
Anabolikum-Kolloquium, Medicus-Verlag, Berlin, 1964, S. 299.

101) MEYENBURG, H. v.:
Die quergestreifte Muskulatur.
in KENKE u. LUBARSCH, Handbuch der spez. path. Anatomie u. Histologie, Bd. IX, 1, Berlin, Springer-Verlag, 1929.

102) MITTELBACH, F.:
Die Begleitmyopathie bei neurogenen Atrophien.
Monogr. Neurol. Psychiat., Bd. 113, Springer-Verlag, Berlin, 1966.

103) MOELBERT, E.:
Chronische Muskeldystrophie im elektronenmikroskopischen Bild.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 44 (1960), S. 215.

104) MORPURGO, B.:
Sur les processes histologiques consécutifs a la névrectomie sciadique.
Arch. ital. biol. 17 (1892), S. 432.

105) NACHLASS, M. M., WALKER, D. G., SELIGMAN, A. M.:
Histochemical method for the demonstration of DPN-diaphorase.
J. biophys. biochem. Cytol. 4 (1958), S. 29, 169.

106) NACHMIAS, V. T., PADYKULA, H. A.:
A histochemical study of normal and denervated red and white muscle of the rat.
J. biophys. biochem. Cytol. 4 (1958), S. 47.

107) NIMNI, M.E., BAVETTA, L.A.:
Effect of testosterone propionate on tissue protein synthesis in the castrated male rat.
Proc. Soc. exp. Biol. 106 (1961), S. 738.

108) PADYKULA, H.A.:
The localization of succinic dehydrogenase in tissue sections of the rat.
Amer. J. Anat. 91 (1952), S. 107.

109) PADYKULA, H.A., HERMAN, E.:
The specifity of the histochemical method for adenosintriphosphatase.
J. Histochem. Cytochem. 3 (1955), S. 170.

110) PAPANICOLAOU, G.N., FALK, E.A.:
General muscular hypertrophy induced by androgenic hormone.
Science 87 (1938), S. 238.

111) PATEISKY, K., SCHINKO, H., HABERLER, H.:
A study of the treatment of dystrophia musculorum progressiva with an anabolic steroid: norandrostenolone decanoate.
Acta endocrin. Vol. 39, Suppl. 63 (1961), S. 185.

112) PELLEGRINO, C., BIBBIANI, C.:
Anstieg der Muskelpermeabilität für Aldolase bei verschiedenen experimentellen Myopathien.
Nature 204 (1964), S. 483.

113) PERLSTEIN, M.A., GUTTERMANN, H.:
Testosterone in progressive pseudohypertrophic muscular dystrophy.
J. Pediatrics (St. Louis) 37 (1950), S. 743.

114) PETTE, D.: persönl. Mitteilung.

115) PFEIFFER, C.:
Electron mikroskope studies on strain 129 mice with hereditary muscular dystrophy.
Arch. Orthop. Unfallchir. 54 (1962), S. 425.

116) RICKER, G., ELLENBECK, J.:
Beitrag zur Kenntnis der Veränderungen des Muskels nach Durchschneidung seines Nerven.
Virchows Arch. path. Anat. 158 (1899), S. 199.

117) RODECK, H.: Der Kalium-Haushalt im kranken Muskel.
Schweizer med. Wschr. 83 (1953), S. 1137.

118) ROSIN, A.: Beitrag zur Lehre von der Muskelatrophie.
Beitr. path. Anat. 65 (1919), S. 487.

119) SACCHI, E.: Riv. sper. freniatria 21 (1895), S. 149.

120) SCHAPIRA, F., DREYFUS, J.C.:
Modification des isozymes de la lacticodeshydrogénase musculaire au cours de l'atrophie expérimentale.
Enzym. biol. Clin. 4 (1964), S. 23.

121) SCHMIDT, M.B.:
Die Krankheiten der Muskeln.
in SCHOFFS Lehrbuch der pathol. Anatomie, Jena, 1923.

122) SCHMIDT, C.G., SCHLIEF, H.:
Untersuchungen über das Cytochrom- und Succinoxydasesystem des Skeletmuskels bei neurogener Atrophie.
Zeitschr. ges. exp. Med. 127 (1956), S. 53.

123) SCHOENHEIMER, R.:
The dynamic state of body constituents.
New York, 1942.

124) SEITZ, D.: Chronische Myopathien.
Fortschritte d. Med. 84 (1966), S. 62.

125) SHY, G.M., CUMMINGS, D.J., BERG, L., HORVATH, B.:
Muscular dystrophy. Potassium exchange in residual muscle.
J. appl. Physiol. 8 (1955), S. 33.

126) SIMON, E.J., GROSS, C.S., LESSELL, I.M.:
Turnover of muscle- and liver-proteins in mice with hereditary muscular dystrophy.
Arch. Biochem. Biophys. 96 (1962), S. 41.

127) STUR, O.: Durabolinbehandlung bei infantiler spinaler Muskelatrophie.
Wien. klin. Wschr. 38 (1960), S. 54.

128) STUR, O.: Die Behandlung der infantilen spinalen Muskelatrophie mit Norandrostenolon-decanoat.
Münchner med. Wschr. 103 (1961), S. 471.

129) SUCHOWSKY, G. K., JUNKMANN, K.:
Experimentelle Untersuchungen an anabolen Steroiden.
8. Symp. Deutsche Ges. f. Endokrin., München, 1961.

130) SUFTIN, D. C., THOMSON, J. D., HINES, H. M.:
Kinetics of denervation atrophy in the skeletal muscle of the rat.
Amer. J. Physiol. 178 (1954), S. 535.

131) SUNDERLAND, S., LAVARACK, J. O.:
Changes in human muscles after permanent tenotomy.
J. Neurol., Neurosurg. and Psych. 22 (1959), S. 167.

132) SUNDERLAND, S., RAY, L. J.:
Denervation changes in mammalian striated muscle.
J. Neurol., Neurosurg. and Psych. 13 (1950), S. 159.

133) TAKEUCHI, T.:
Histochemical demonstration of phosphorylase.
J. Histochem. Cytochem. 4 (1956), S. 84.

134) TASELAAR, J. A.:
Dystrophia musculorum progressiva. Het Effect van Hormone Behandeling.
Ned. T. Geneesk. (Haarlem), 99 (1955), S. 2496.

135) TONI, E. De jr.:
Gli effetti degli steroidi anabolizzanti sul ricambio creatinico nella miodistrofia progressiva.
Clin. pediatrale (Bologna) 41 (1959), S. 441.

136) TOWER, S. S.: The reactions of muscle to denervation.
Physiol. Rev. 19 (1939), S. 1.

137) TOWER, S. S.: Atrophy and degeneration in skeletal muscle.
Amer. J. Anat. 56 (1935), S. 1.

138) VALLYATHAN, N. W., CHERIAN, K. M., GEORGE, J. C.:
Histochemical and quantitative changes in glycogen and phosphorylase during disuse atrophy of the pigeon pectoralis.
J. Histochem. Cytochem. 12 (1964), S. 721.

139) WAINMANN, P., SHIPOUNOFF, G. C.:
The effects of castration and testosterone propionate on the striated perineal musculature in the rat.
Endocrin. 29 (1941), S. 975.

140) WECHSLER, W.:
Elektronenmikroskopische Befunde bei experimenteller Inaktivitätsatrophie der Skeletmuskulatur.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 46 (1962), S. 300.

141) WECHSLER, W., HAGER, H.:
Elektronenmikroskopische Befunde bei Muskelatrophie nach Nervendurchtrennung bei der weißen Ratte.
Beitr. path. Anat. 125 (1961), S. 31.

142) WEIS, I.: Über ein neues Anabolikum mit akuter und protrahierter Wirkung.
Wien. med. Wschr. 112 (1962), S. 230.

143) WHEDON, C.D., SHORR, E.:
Metabolic studies in paralytic acute anterior poliomyelitis: IV. Effects of testosterone propionate and estradiol benzoate on calcium, phosphorous, nitrogen, creatine and electrolyte metabolism.
J. clin. Invest. 36 (1957), S. 995.

144) WHIPPLE, G.H.:
The hemoglobin in striated muscle. II. Variations due to anemia and paralysis.
Amer. J. Physiol. 76 (1926), S. 708.

145) WILLARD, W.A., GRAW, E.C.:
Some histological changes in striated skeletal muscle following nerve section.
Anat. Rec. 27 (1924), S. 192.

146) WORM, J.: Progressive muscular dystrophy treated with Durabolin.
Ugeskr. Laeg. 124 (1963), S. 1325.

147) YOUNG, H.L., YOUNG, W., EDELMANN, J.S.:
Electrolyte and lipid composition of skeletal and cardial muscle in mice with hereditary muscular dystrophy.
Amer. J. Physiol. 197 (1959), S. 487.

Herrn Privatdozent Dr. med. Franz MITTELBACH gilt mein ganz besonderer Dank. Er hat mir die Anregung zu diesem Thema gegeben und ist mir während des gesamten Verlaufes der Arbeit in allen auftauchenden Fragen und Schwierigkeiten stets in selbstloser Weise mit seinem Rat beiseite gestanden. Er hat mir sämtliche Gerätschaften zur Verfügung gestellt und persönlich alle Mikrophotographien für mich angefertigt.

LEBENSLAUF

Am 17. November 1941 wurde ich als Sohn des Kinderfacharztes Dr. med. Richard PONGRATZ und seiner Ehefrau Maria Angelika, geb. RÜDISSER in Augsburg geboren.
Ich besuchte hier von 1947 bis 1952 die Volksschule, und anschließend von 1952 bis 1961 das humanistische Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg, wo ich im Juni 1961 die Reifeprüfung ablegte.
Das Studium der Medizin begann ich mit dem Wintersemester 1961/62 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier legte ich nach fünf vorklinischen Semestern im Februar 1964 das Physikum ab.
Vorliegende Doktorarbeit begann ich im Juli 1964. Im September 1966 brachte ich sie zum Abschluß.
Mein Studium beendete ich mit dem medizinischen Staatsexamen im Juni 1967.